

На правах рукописи

ЕСЬКОВ
Андрей Анатольевич

СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
1,2,3- ДИТИАЗОЛОВ

02.00.03 — органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д. х. н. В. Н. Яровенко

Москва – 2005

Содержание

Содержание	2
Введение	3
Глава I Синтез и реакционная способность 1,2,3-дитиазолов (литературный обзор)	5
Введение	5
1 Методы получения 1,2,3-дитиазолов	5
1.1. Синтез 1,2,3-дитиазолов с участием хлористой серы	5
1.2. Синтез 1,2,3-дитиазолов с участием соли Аппеля	7
1.2.1. Синтез 1,2,3-дитиазолов с участием соли Аппеля, сопровождающийся отщеплением протонов или других электрофугов от одного атома субстрата	8
1.2.2. Синтез 1,2,3-дитиазолов с участием соли Аппеля, в которых уходящие частицы элиминируются от разных атомов субстрата	12
2. Реакционная способность 1,2,3-дитиазолов	13
2.1 Превращение 1,2,3-дитиазолов в линейные продукты	14
2.2 Превращение 1,2,3-дитиазолов в гетероциклические соединения	18
3. Реакции, в которых постулируется образование дитиазолиминов	33
4. Биологическая активность 1,2,3-дитиазолиминов	35
Глава II. Новые методы получения 1,2,3-дитиазолов и модификация их в гетероциклические соединения (обсуждение результатов)	37
1. Разработка новых методов получения производных 1,2,3-дитиазола	37
1.1. Синтез азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола	36
1.2. Синтез N-винил 1,2,3-дитиазолов из азиридина и соли Аппеля.	43
2. Исследование реакционной способности 1,2,3-дитиазолов	47
2.1. Превращения азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола	47
2.2. Превращения N -винил 1,2,3-дитиазолов	50
Глава III. Экспериментальная часть	62
Выводы	88
Список литературы	89
Приложение	93

Введение

Дитиазолы находят широкое применение в синтезе различных продуктов, обладающих полезными свойствами. Особое место среди них занимает реакционноспособный 1,2,3-изомер, уникальность которого заключается в том, что в зависимости от условий процесса и природы заместителей на начальном этапе реакции в этом цикле может происходить разрыв различных связей (C-S, N-S или S-S), обуславливающий образование разнообразной гаммы конечных веществ, включая различные гетероциклы. На основе 1,2,3-дитиазолов синтезированы продукты, обладающие широким спектром биологической активности: гербициды, фунгициды, инсектициды и антибактериальные соединения.

Естественно, что указанные свойства стимулируют дальнейшее развитие химии этого класса соединений и в первую очередь разработку новых способов их получения. Методы синтеза производных 1,2,3-дитиазола немногочисленны и требуют мягких условий в силу упоминавшейся высокой реакционной способности. Одним из наиболее удобных способов является взаимодействие доступного 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолий хлорида (соль Аппеля) с первичными аминами или соединениями, содержащими активный метиленовый фрагмент. Формально, здесь в процессе образования дитиазолов, сопряженных с C=N или C=C фрагментами происходит последовательное отщепление двух протонов от одного атома азота или углерода субстрата.

Существенным расширением этого подхода могли стать процессы, в которых во взаимодействие с солью Аппеля удалось вводить группы содержащие атомы азота или углерода с одним атомом водорода. При таком варианте, наряду с упомянутыми группами, субстрат должен содержать фрагменты, обеспечивающие элиминирование второго протона. Такими фрагментами могли быть напряженный цикл, двойная связь или система неопределенных связей, соединенных с атомом, который атакуется солью Аппеля. Такого типа превращения ранее не были известны, более того возможность их проведения даже не обсуждалась, что побудило нас разработать этот новый способ получения производных 1,2,3-дитиазола, основанный на реакциях, сопровождающихся отщеплением двух протонов от разных атомов азота и углерода и исследовать превращения полученных дитиазолов в различные гетероциклические продукты.

В диссертации предложена новая методология создания производных 1,2,3-дитиазола, основанная на использовании реакций, в ходе которых происходит элиминирование протонов от разных атомов азота и углерода субстрата. Впервые исследовано взаимодействие N-монозамещенных гидразонов альдегидов с солью Аппеля,

в результате чего предложен подход к широкому ряду ранее не описанных азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола. Показана возможность создания производных N-винил-1,2,3-дитиазолиминов реакцией азиридинов с солью Аппеля. Исследованы превращения полученных производных 1,2,3-дитиазола в различные гетероциклические соединения. Установлено, что азометиленовые производные 1,2,3-дитиазола, содержащие азидную группу рядом с азогруппой, превращаются в бензотриазол. Взаимодействие азопроизводных с этилендиамином приводит к образованию дигидроимидазолов; при термоллизе азометиленовых производных в диметилформамиде получается триазол.

Показано, что 1,2,3-дитиазолы, сопряженные с N-винильным фрагментом, под действием аминов гладко превращаются в ранее не описанные полифункциональные производные тиазола. Обнаружено, что при взаимодействии дитиазолимина с реагентом Лоуссена образуется тиазол, содержащий тиаамидную группу. Предложен способ синтеза продуктов, с непосредственно соединенными тиазольными и 1,2,4-оксадиазольными циклами. Разработан новый метод получения тиазолилтетразолов взаимодействием дитиазолимина с органическими азидами в условиях высокого давления. Изучено методом РСА тонкое строение азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола, производных триазола и тиазолилтетразола. Для полученных соединений обнаружены противовирусные и антибактериальные свойства.

Диссертация включает три главы. В литературном обзоре (глава I) описываются способы получения и реакционная способность 1,2,3-дитиазолов. Вторая глава посвящена разработке новых способов получения производных 1,2,3-дитиазола и методам превращения их в различные гетероциклические структуры. Третья глава представляет собой экспериментальную часть, в которой собраны основные методики синтеза соединений.

Глава I. Синтез и реакционная способность 1,2,3-дитиазолов **(литературный обзор)**

Введение

Литературный обзор посвящен методам получения и реакционной способности 1,2,3-дитиазолов.

В литературе описано немного общих подходов к синтезу производных 1,2,3-дитиазола. Основные способы синтеза включают реакции с участием хлористой серы или 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазолий хлорида (соль Аппеля). Использование последнего имеет определенные преимущества, так как в этом случае во взаимодействие вводится уже готовый 1,2,3-дитиазольный цикл.

В связи с тем, что сам 1,2,3-дитиазольный цикл является мало устойчивым соединением, обычно синтезируют производные, в которых стабилизация цикла происходит за счет сопряжения с другим ароматическим кольцом или двойной связью.

Как правило, 1,2,3-дитиазолы с определенными заместителями получают в процессе создания цикла, а не путем его модификации. Реакции с 1,2,3-дитиазолами, в основном, приводят к превращению цикла в различные линейные продукты или в более устойчивые другие гетероциклические структуры.

Химия 1,2,3-дитиазолов описана в обзоре, опубликованном в 1998 г.¹. За последние годы получены интересные результаты, которые требуют нового обобщения и анализа.

1 Методы получения 1,2,3-дитиазолов

1.1. Синтез 1,2,3-дитиазолов с участием хлористой серы

Хлористая сера является источником дисульфидного фрагмента в 1,2,3-дитиазольном цикле. При взаимодействии хлористой серы с соединениями, содержащими два подходящим образом расположенных нуклеофильных центра, возможно последовательное замещение атомов хлора, которое приводит к образованию 1,2,3-дитиазольного цикла. Как правило, в качестве одного из центров выступает атом углерода активной метиленовой группы или ароматического кольца, а другим центром является атом азота нитрильной, оксимной или аминогруппы. Ниже приведены реакции не вошедшие в обзор¹.

1,2,3-Дитиазольный цикл **1** получается в результате взаимодействия малононитрила (**2**) с хлористой серой (**3**), которое сопровождается замещением атомов хлора под действием активного метиленового фрагмента и атома азота нитрильной группы. На первой стадии реакции происходит хлорирование малононитрила² (Схема 1).

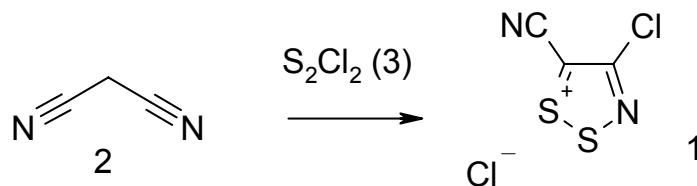


Схема 1

Реакция однохлористой серы (**3**) с глутаронитрилом (**4**), в хлористом метиле в присутствии тетрабутиламмоний хлорида также приводит к образованию дитиазольного цикла³ (Схема 2).

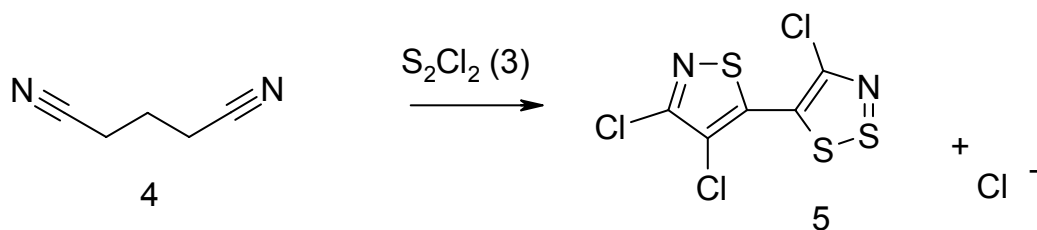


Схема 2

При взаимодействии ароматических аминов с избытком хлористой серы получается хлорид бензодитиазолия, который в щелочной среде гидролизуют в *o*-аминотиофенолы (реакция Герца)⁴⁻⁷. В процессе реакции может происходить хлорирование бензольного кольца в пара-положение исходного амина, если оно свободно или занято нитро-, карбоксильной- или сулфонильной группами⁸. Атом хлора гладко замещается под действием аниона малононитрила² (Схема 3).

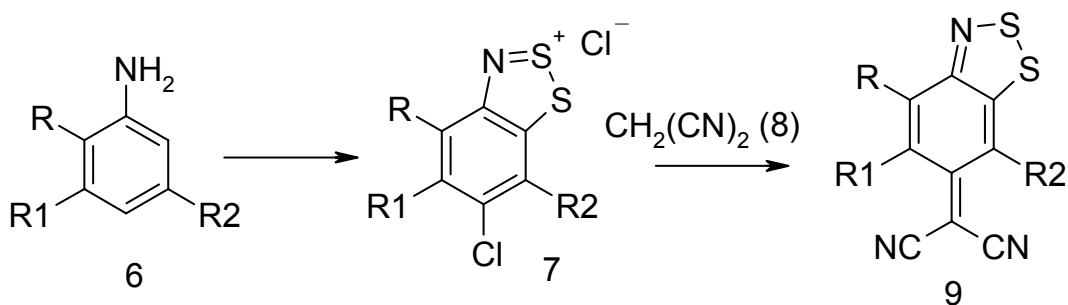


Схема 3

Если в орто-положение к аминогруппе находится метокси- группа процесс идет не так однозначно, по-видимому, из-за того, что атака малононитрила может также проходить по дитиазольному циклу⁹ (Схема 4).

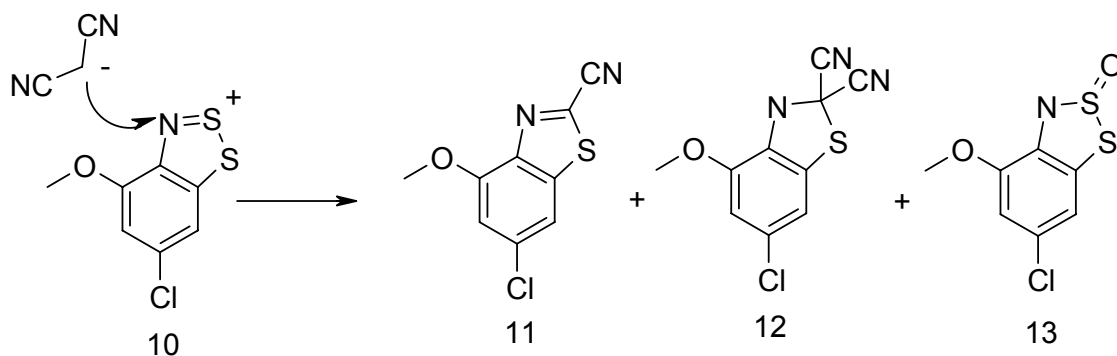


Схема 4

В синтезе 1,2,3-дителиазолов широко используется 4,5-дихлор-1,2,3-дителиазолий хлорид (**17**), который впервые был получен Аппелем в 1985 г. реакцией ацетонитрила с однохлористой серой в хлористом метиле при комнатной температуре¹⁰ (Схема 5).

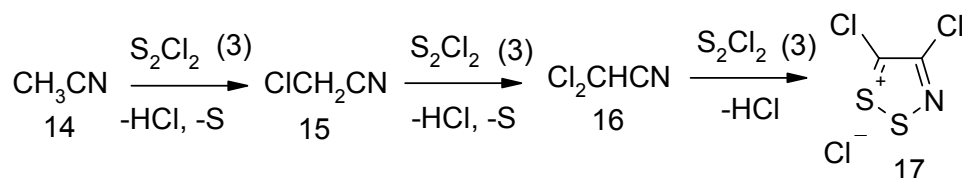


Схема 5

В дальнейшем было показано, что при использовании в этой реакции хлорацетонитрила (**15**) соль **17** гладко образуется с 85% выходом.

1.2. Синтез 1,2,3-дителиазолов с участием соли Аппеля

Наиболее удобный метод синтеза 1,2,3-дителиазолов основан на реакции 4,5-дихлор-1,2,3-дителиазолий хлорида (соль Аппеля) (**17**) с различными нуклеофилами¹⁰ (Схема 6).

Возможная схема реакции включает на первом этапе присоединение нуклеофила в 5-положение 4,5-дихлор-1,2,3-дителиазолий хлорида и отщепление первой молекулы хлористого водорода. На следующей стадии происходит элиминирование под действием основания второй молекулы хлористого водорода.

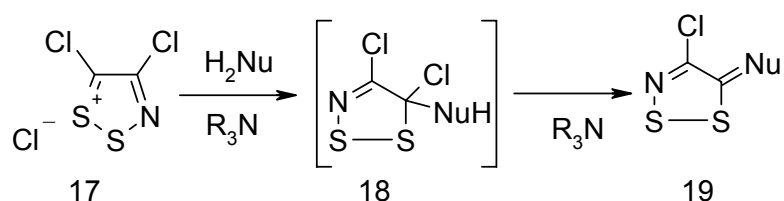


Схема 6

Следует подчеркнуть, что в большинстве описанных в литературе реакций происходит отрыв двух протонов от одного атома субстрата. О процессах, в которых происходит отщепление других электрофугов от одного атома субстрата или атомов

водорода или других электрофугов от разных атомов субстрата известно очень мало. Кроме того, специально не обсуждалась возможность проведения реакций, в которых элиминирование двух протонов происходило бы от двух разных атомов исходного соединения. В обзоре мы впервые провели анализ реакции с участием соли Аппеля с точки зрения природы и места отщепления электрофугов от молекулы субстрата.

1.2.1. Синтез 1,2,3-дитиазолов с участием соли Аппеля, сопровождающийся отщеплением протонов или других электрофугов от одного атома субстрата

Реакции соли Аппеля с аминогруппой или активным метиленовым фрагментом, как правило, сопровождаются отщеплением двух атомов водорода от одного атома субстрата.

При взаимодействии ароматических или гетероароматических аминов **20** с солью Аппеля (**17**) получают соответствующие дитиазолимины **21**¹⁰⁻¹³ (Схема 7).

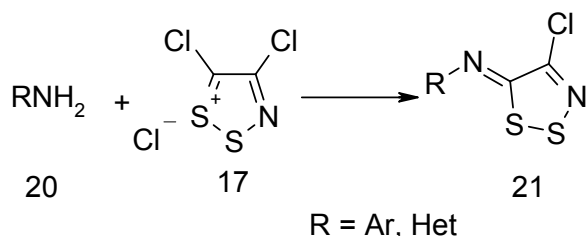


Схема 7

Реакция дитиазолий хлорида **17** с гидразинами **22** приводит к образованию гидразонов **23**^{14,15} (Схема 8).

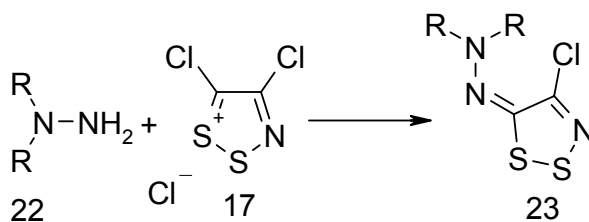


Схема 8

Соединения, содержащие активный метиленовый фрагмент **24** реагируют с 1,2,3-дитиазолий хлоридом (**17**) в присутствии пиридина, при комнатной температуре, образуя дитиазол-5-илидены **25**^{10, 16}(Схема 9).

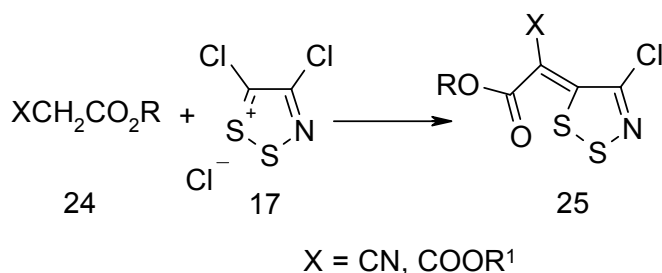


Схема 9

В процессе реакции могут образовываться как **E**, так и **Z** изомеры. Методом ЯМР спектроскопии на ядрах H^1 , C^{13} и F^{19} идентифицировано строение **E** и **Z** изомеров дитиазолов, полученных взаимодействием дикетонов, содержащих трифторметильную группу с солью Аппеля. Показано, что в основном образуется изомер **Z**, из-за притяжения между карбонильным атомом углерода, связанным с трифторметильной группой и атомом серы (Схема 10)¹⁷.

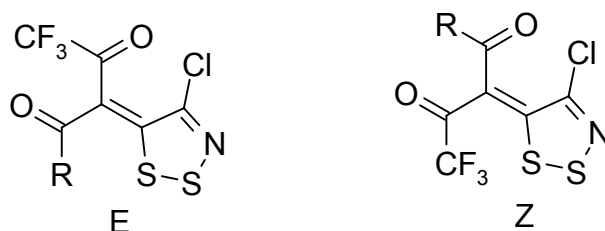


Схема 10

После взаимодействия дитиазола **17** с сероводородом получается дитиазолтион **26**¹⁰, который используется в синтезе 1,2,3-дитиазолов в тех случаях, когда метиленовый фрагмент не достаточно активен для взаимодействия с солью Аппеля. Например, дифенилметан не взаимодействует с солью Аппеля (**17**), в то же время реакция дитиазолтиона **26** с соответствующим диазосоединением проходит успешно (Схема 11)¹⁸.

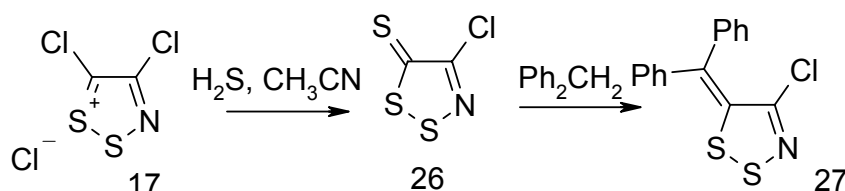


Схема 11

Дитиазолтион также используется в синтезе дицианметиленового производного **29** (Схема 12)^{19, 20}.

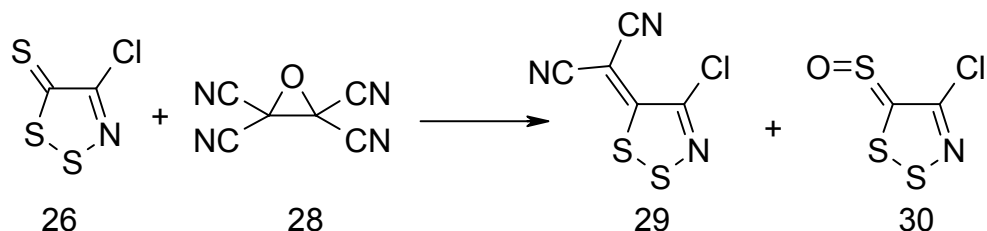


Схема 12

При обработке дитиазолий хлорида **17** водой при комнатной температуре получается дитиазолон **31** (Схема 13)¹⁰.

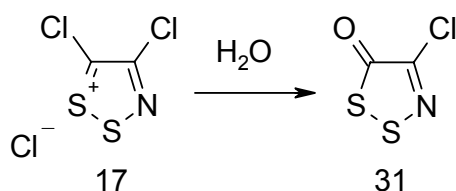


Схема 13

5-Аминотетразолы **32**, содержащие во втором положении цикла определенные заместители взаимодействуют с солью Аппеля по аминогруппе (Схема 14)²¹.

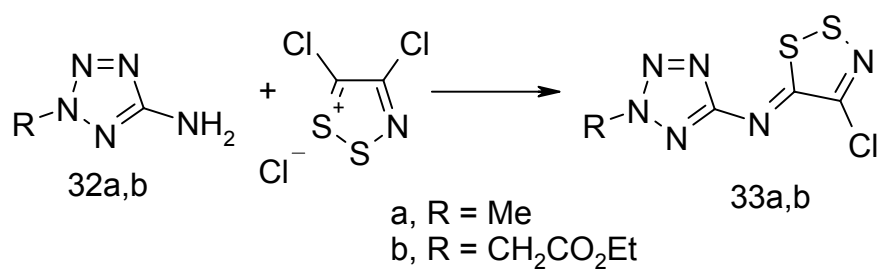


Схема 14

При взаимодействии первичных енаминов **34** с солью Аппеля (**17**) также происходит отщепление двух атомов водорода от атома азота, хотя реакция и начинается с атаки β -ненасыщенного атома углерода. В результате реакции получают изотиазолы **36** (Схема 15)^{22,23}.

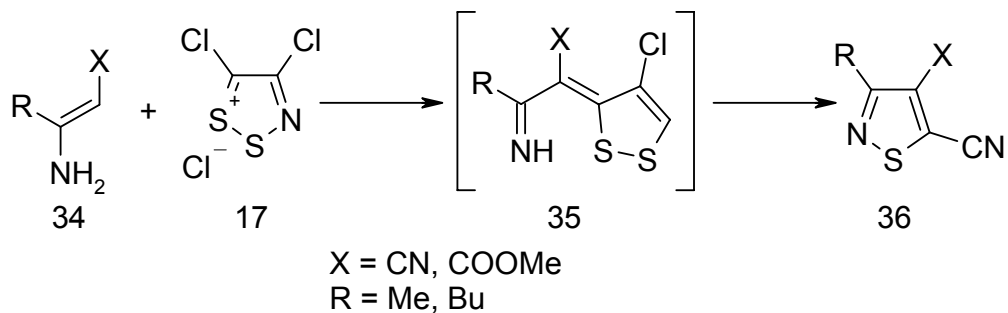


Схема 15

Подобным образом взаимодействует с солью Аппеля (**17**) и аминодиметилацетил **37**. Нитрильная группа в соединении **38** легко замещается под действием нуклеофилов, и это используется в синтезе различных изотиазоло[3,4-*d*]пиримидин-4,6(5*H*,7*H*)-дионов **39**, обладающих седативным и противовоспалительным свойствами (Схема 16)²³.

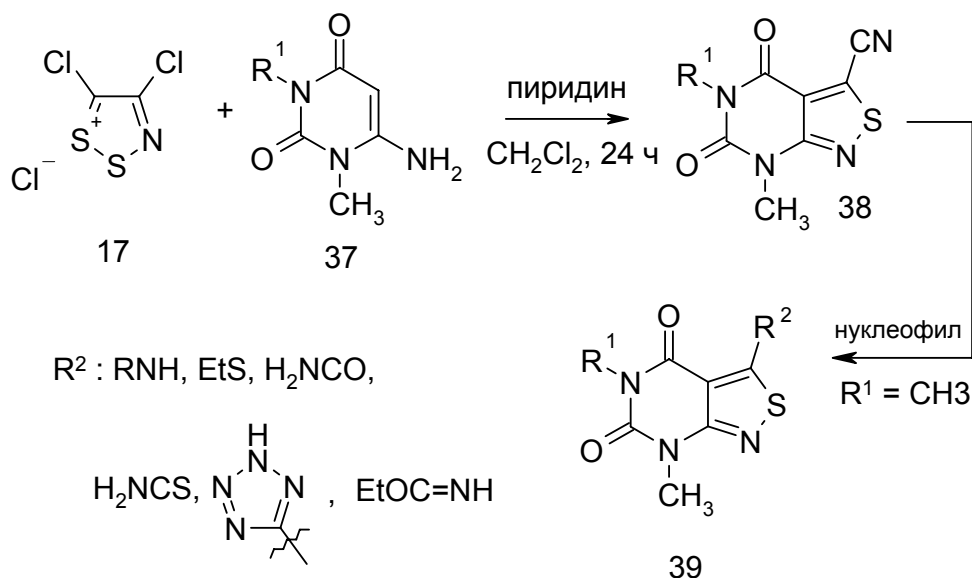


Схема 16

Описаны реакции, в которых уходящей частицей является не протоны, а атомы галогена. Так реакция диброммалононитрила и моноброммалононитрила **40** с солью Аппеля (17), приводит к образованию двух продуктов: 4-хлор-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-илиденмалононитрила **41** и дитиазолимина **42**. Образование соединения **41** возможно включает в себя стадию ионизации галогенмалононитрила с последующей атакой получившегося аниона солью Аппеля (Схема17)²⁴.

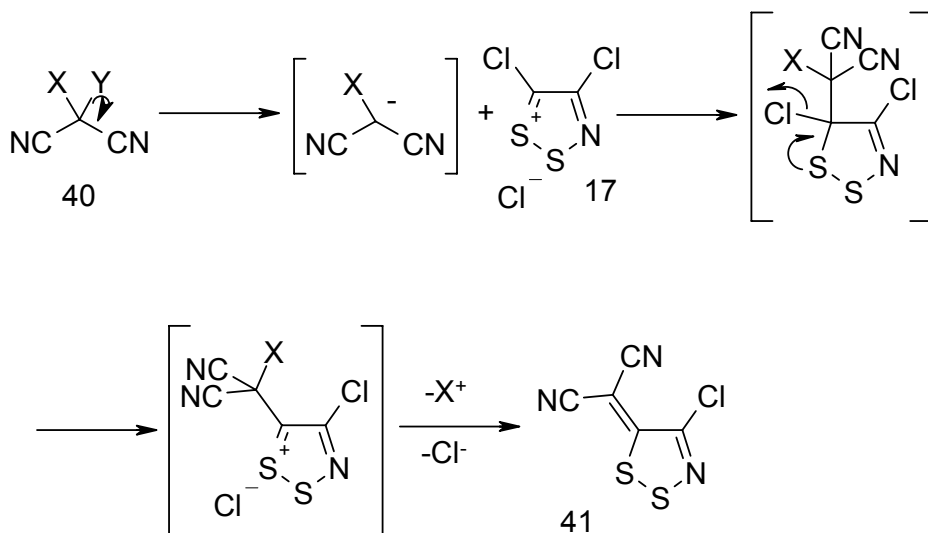


Схема 17

Образование продукта **42**, по-видимому, включает перенос отрицательного заряда с атома углерода на атом азота нитрильной группы, который затем атакуется солью Аппеля (Схема 18).

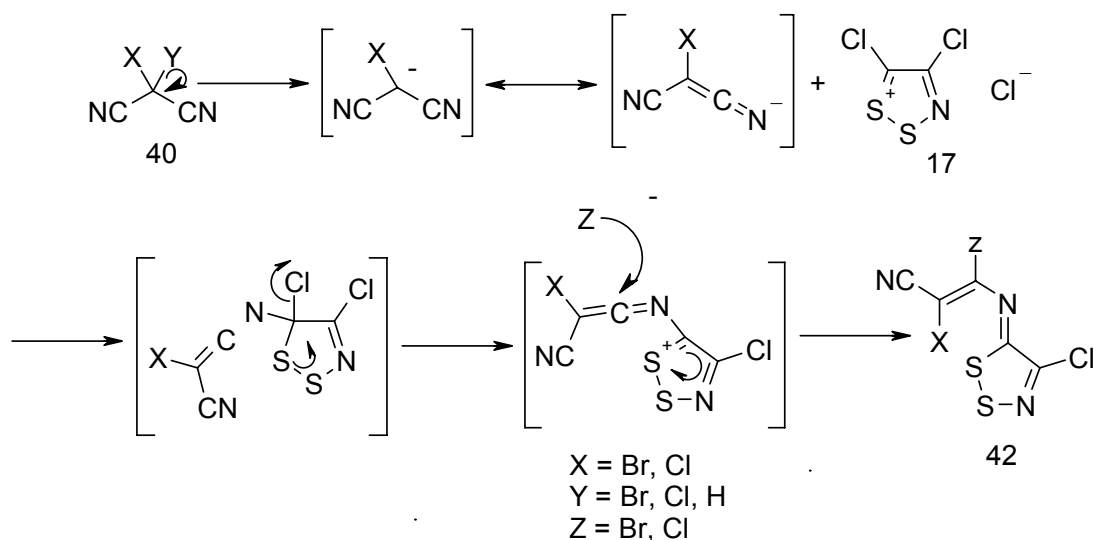


Схема 18

1.2.2. Синтез 1,2,3-дитиазолов с участием соли Аппеля, в которых уходящие частицы элиминируются от разных атомов субстрата

Описано немного примеров реакций, в которых происходит отщепление частиц от разных атомов субстрата. Следует отметить, что при выборе реакций, которые мы описываем в этом разделе обзора, мы исходили только из начальной структуры исходных соединений и строения конечных продуктов и не рассматривали возможность взаимодействия соли Аппеля с таутомерной формой субстрата, которая в этих статьях не учитывалась.

Взаимодействие фенола **42** с солью Аппеля сопровождается отрывом протонов от атома кислорода и атома углерода бензольного цикла (Схема 19)¹⁰.

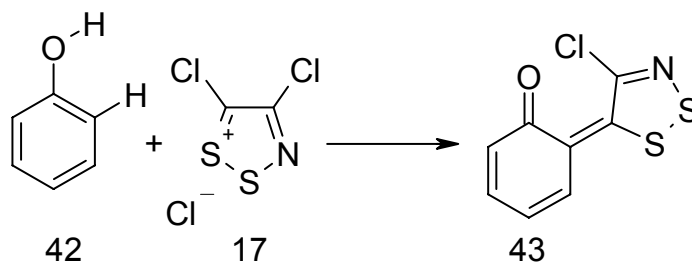


Схема 19

5-Замещённые тетразолы **44** гладко реагируют с солью Аппеля (**17**), при комнатной температуре, образуя гидразоноил хлориды **45** с высокими выходами. В процессе реакции элиминируются атом водорода и молекула азота (Схема 20)²⁵.

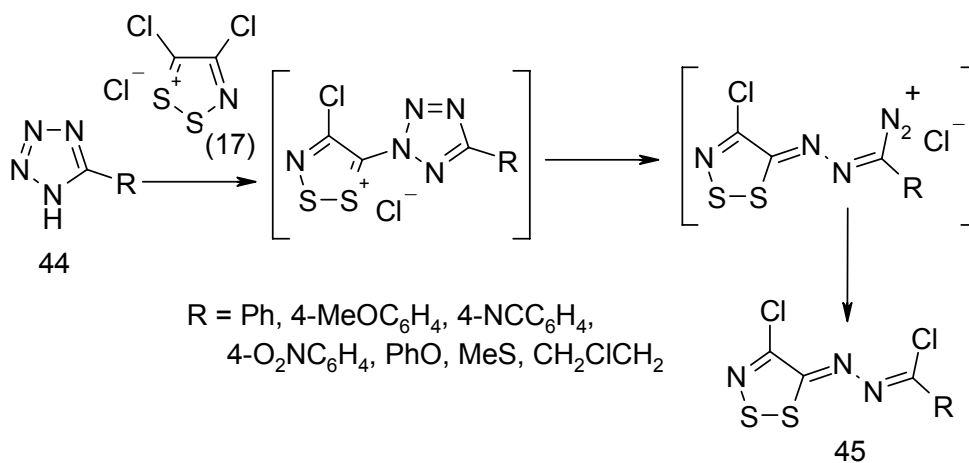


Схема 20

При взаимодействии 5-аминотетразолов **46** с двумя молекулами соли Аппеля (**17**), получают бис(дитиазолимины) **47** (Схема 21)²⁶.

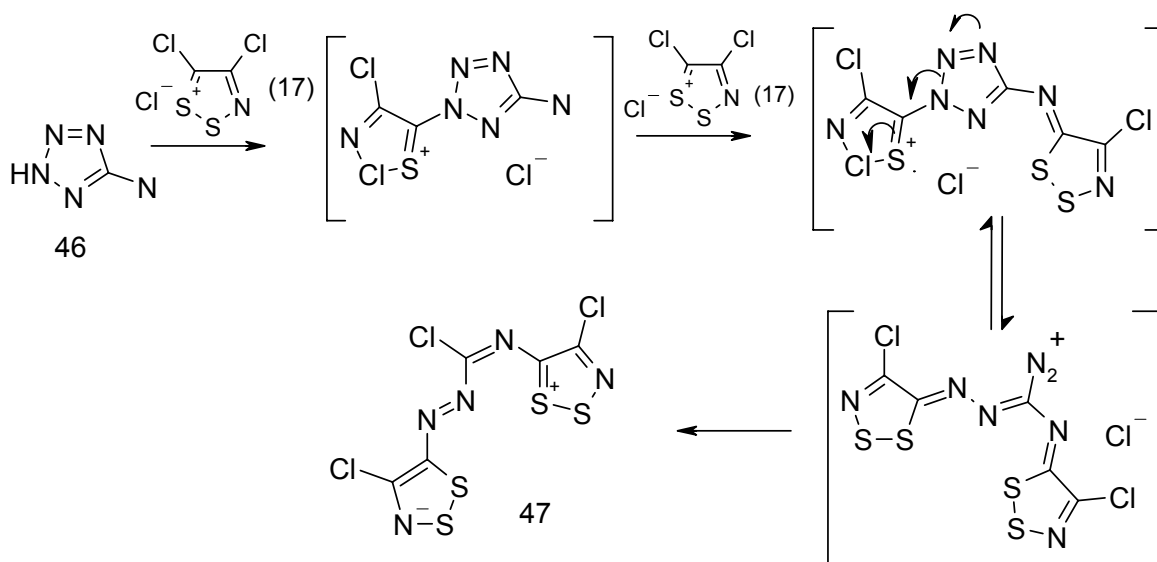


Схема 21

2. Реакционная способность 1,2,3-дитиазолов

На основе 1,2,3-дитиазолов могут быть получены самые разнообразные продукты. Под действием оснований или нагревания реакционноспособный 1,2,3-дитиазольный цикл претерпевают различные превращения, которые приводят к образованию гетероциклических структур или линейных продуктов.

2.1 Превращение 1,2,3-дитиазолов в линейные продукты

Обработка дитиазолиминов **21** водным раствором аммиака приводит к образованию

N-арилцианотиоформамидам²⁶ **48**, которые являются хорошими дипольрофилами²⁸⁻³³ и используются в синтезе различных гетероциклических соединений (Схема 22)³⁰⁻³⁵.

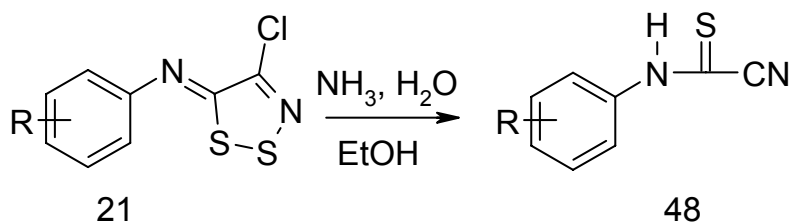


Схема 22

После кипячения 4-хлор-5-(4-толилсульфонилимино)-5H-1,2,3-дитиазола (**49**) в диметилформамиде получается N'-(4-толилсульфонил)-N,N-диметилцианоформамидин (**50**)³⁶. Взаимодействие последнего с аминами приводит к образованию гуанидинов **51**. Следует отметить, что с помощью этих реакций впервые получены гуанидины и цианоформамидины, в которых иминный атом азота связан с сульфонильной группой (Схема 23)³⁷.

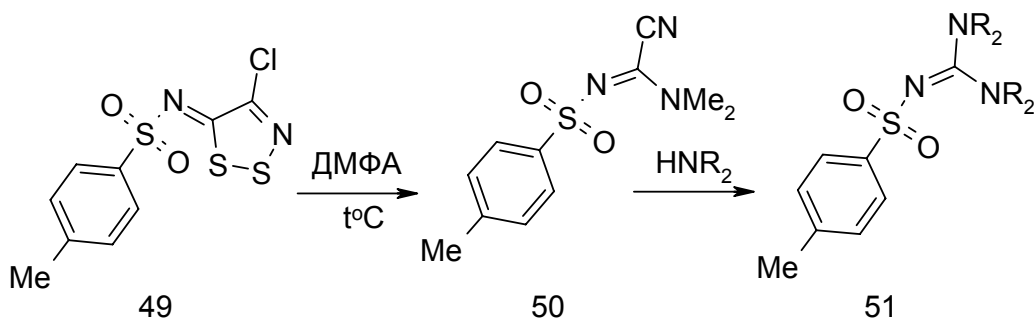


Схема 23

По мнению авторов, образование цианоформамидинов **50** может происходить двумя путями, один из которых включает взаимодействие амина с атомом углерода иминного фрагмента в соединении **49** (путь а, схема 34), с последующим отщеплением атомов серы и хлористого водорода. С другой стороны атака амина по атому S-2 может привести к образованию (4-толилимину)цианометил алкиламинодисульфиду **52** (путь b). После присоединения молекулы амина к иминному атому углерода соединения **52** и последующего отщепления атомов серы и амина получается продукт **50**. Соответствующие дисульфиды **52** были выделены при проведении реакций 1,2,3-дитиазолов с различными алкиламинами и это подтверждает возможность протекания реакции по второму пути (Схема 24).

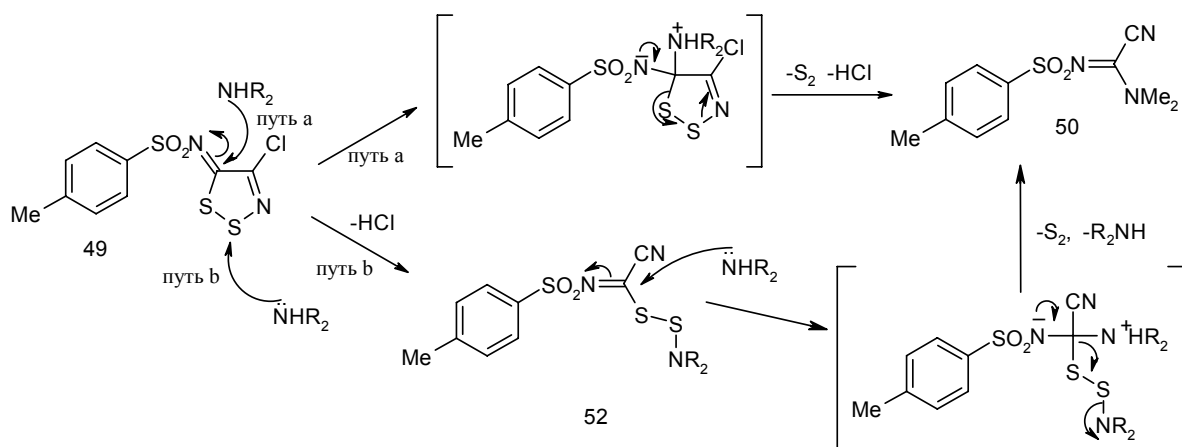


Схема 24

Взаимодействие дитиазолимина **21** с большим избытком стерически затрудненных диалкиламинов в дихлорметане при комнатной температуре, приводит к образованию 4-алкиламино-5-арилимино-5*H*-1,2,3-дитиазолов **53**³⁸, которые под действием щелочи, в мягких условиях превращаются в *N,N*-диалкил-*N'*-арилтиокарбамоиламидины **54** (Схема 25)³⁹.

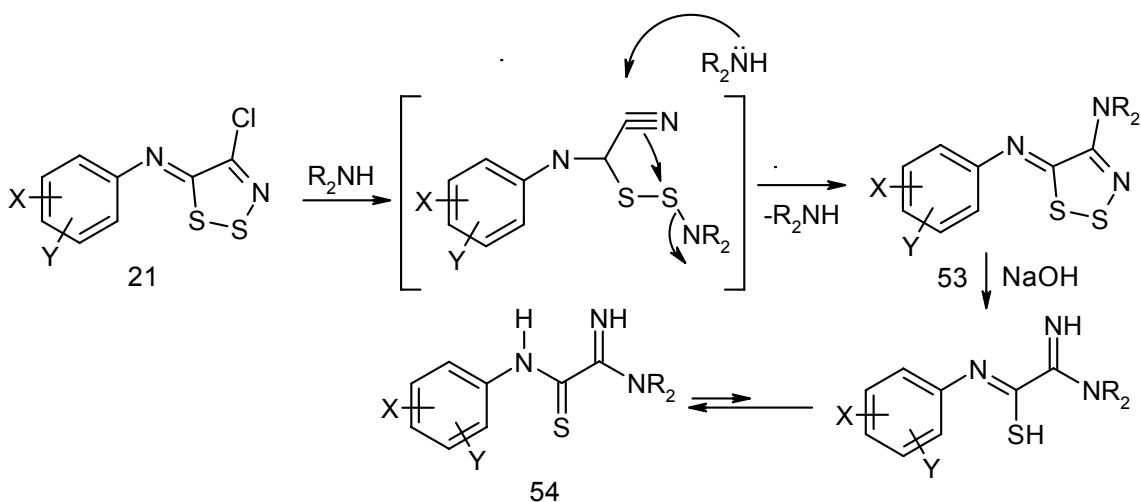


Схема 25

При действии раствора этилмагнийбромида в тетрагидрофуране на 1,2,3-дитиазолимин **21** и, после дальнейшего кипячения, получают изотиоцианат **55** с 45-65 % выходом. В более мягких условиях при комнатной температуре с такими же выходами образуются изотиоцианаты **55** при микроволновом облучении (Схема 26)⁴⁰.

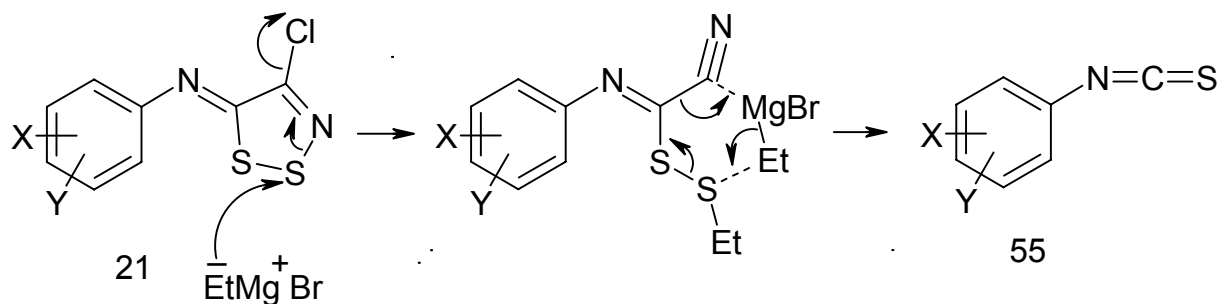


Схема 26

Под действием трифенилфосфина дитиазолимин **56**, соединенный с цианотиадиазолом превращается в цианотиоформамид **57** (Схема 27)²⁵.

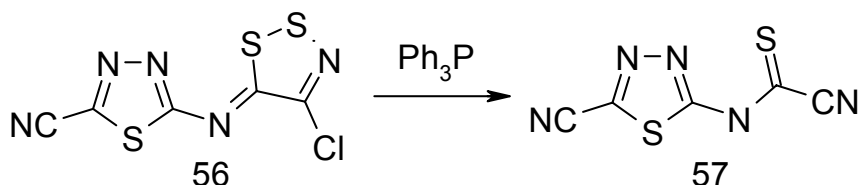


Схема 27

При микроволновом облучении иминодитиазола **21** в ТГФ в присутствии гидрида натрия получается изотиоцианат **58**, который, реагируя со спиртом, образует тиокарбонат **59** с хорошим выходом (Схема 28)⁴¹.

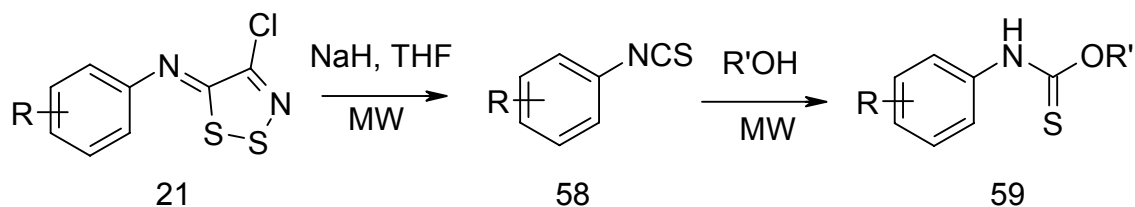


Схема 28

При взаимодействии алкил (4-хлор-5H-1,2,3-дитиазол-5-илиден)-цианоацетата **25** с первичными и вторичными алкиламинами в дихлорметане при комнатной температуре получают труднодоступные 3-алкиламино-2,3-дицианоакрилаты **60** (Схема 29)⁴².

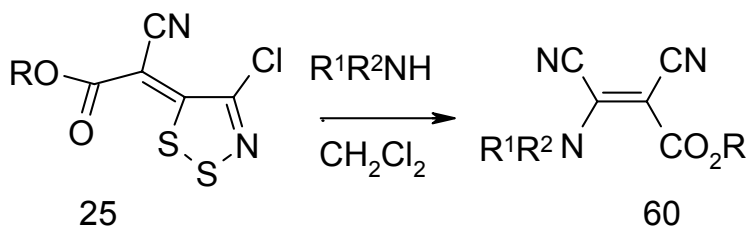


Схема 29

Реакция 4-хлор-5H-1,2,3-дитиазол-5-она (**31**) с первичными и вторичными аминами

(более двух эквивалентов) в хлористом метиле при комнатной температуре приводит к образованию симметричной *N,N'*-дизамещённой мочевины (**61**). Подобным образом и в тех же условиях реагируют и гидрохлориды эфиров аминокислот в присутствии триэтиламина, давая также замещённые мочевины (Схема 30)⁴³.

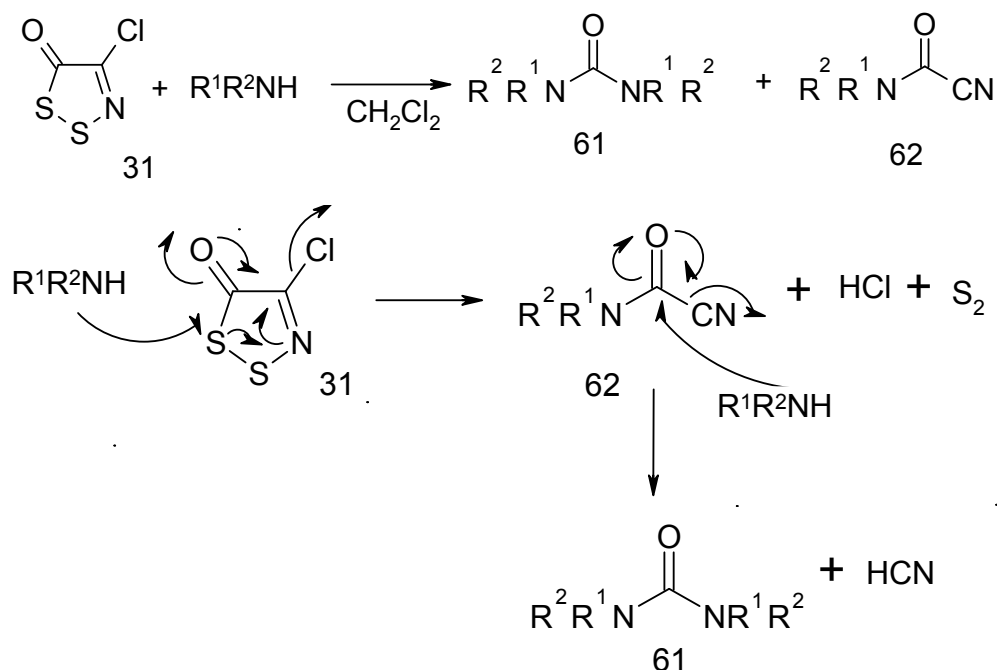


Схема 30

При взаимодействии анилинов с 4-хлор-5-циано-1,2,3-дитиазолий хлоридом (**1**) образуется сложная смесь из пяти соединений (Схема 31)².

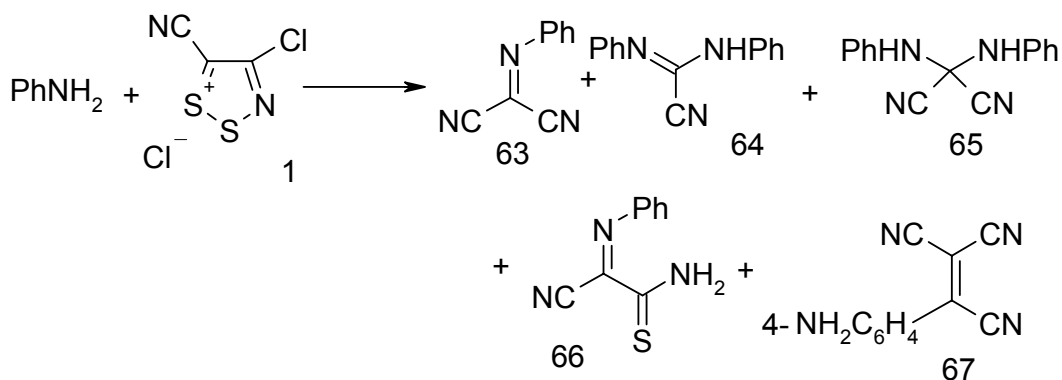


Схема 31

2.2 Превращение 1,2,3-дитиазолов в гетероциклические соединения

В синтезе различных гетероциклических соединений в основном используются реакции с 1,2,3-дитиазолами, сопряженными с ароматическими циклами, как правило, с бензолом. Примеры образования гетероциклов из дитиазолов, соединенных с двойной

связью представлены ниже.

При взаимодействии дитиазола (**41**) с аминами образуются производные пирролтиона **68** (Схема 32)

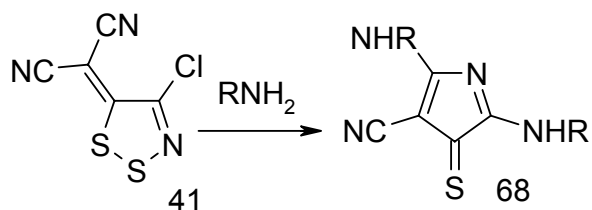


Схема 32

По мнению авторов, реакция начинается с разрыва связи сера-азот под действием амина и затем после отщепления аминосульфида и атаки амином образующегося продукта происходит циклизация в пиррольный цикл (Схема 33)⁴⁴.

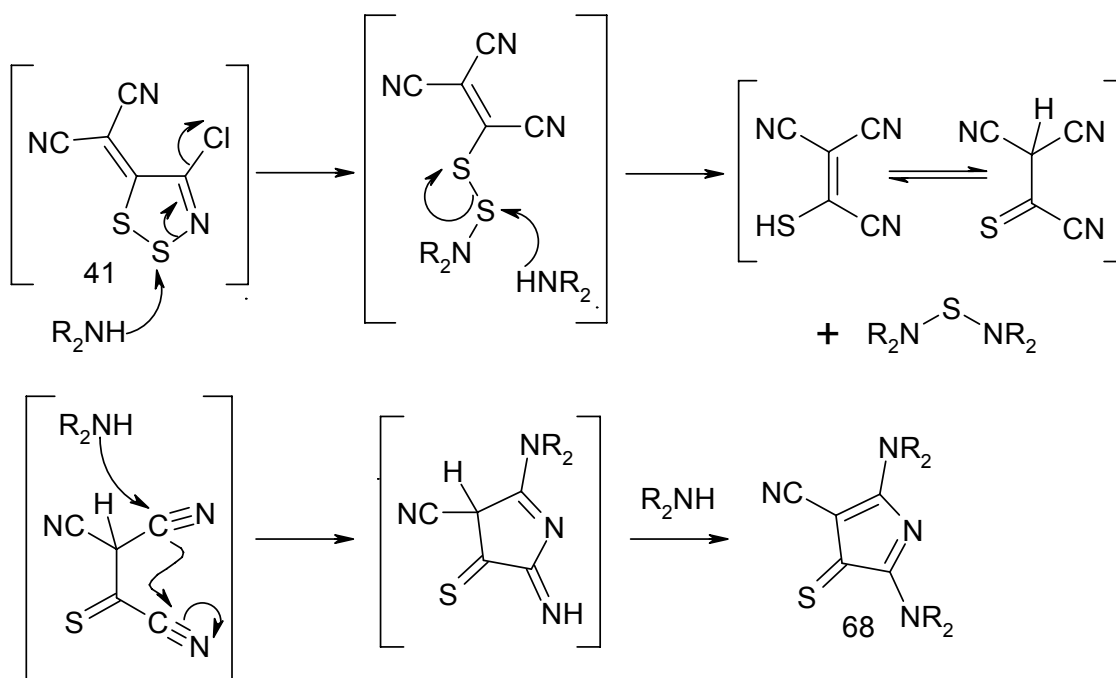


Схема 33

Нагревание дицианметиленового производного **41** в присутствии бензилтриэтиламмоний хлорида образуется изотиазол **69** (Схема 34)¹⁹.

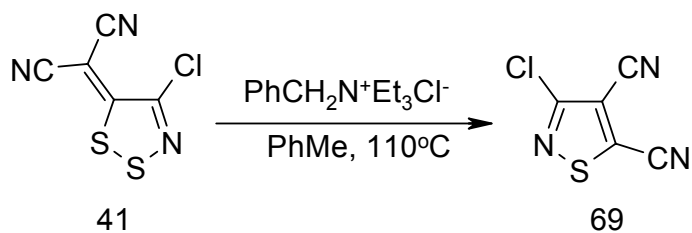


Схема 34

Реакция 1,2,3-дитиазолов **70** с первичными аминами приводит к образованию 5-дигидро-2-иминопирролов **71**, а с вторичными аминами получают 2,5-дигидро-2-иминофураны **72** (Схема 35)⁴².

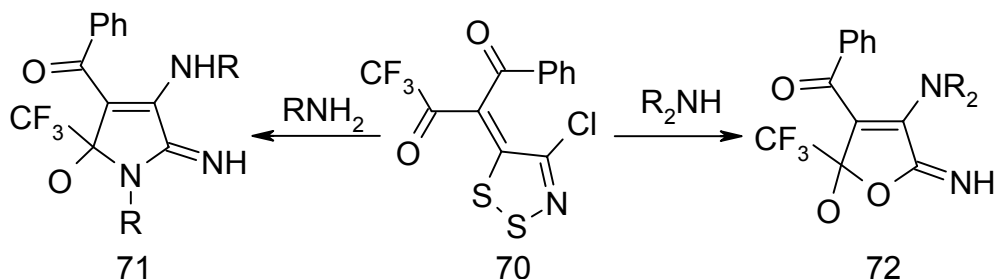


Схема 35

При взаимодействии гидразоноил хлоридов **45** с трифенилфосфином образуются цианотиадиазолы **73** (Схема 36), которые могут димеризоваться и тримеризоваться в соединения **76** $n=1$ и 2 (Схема 37)²⁵.

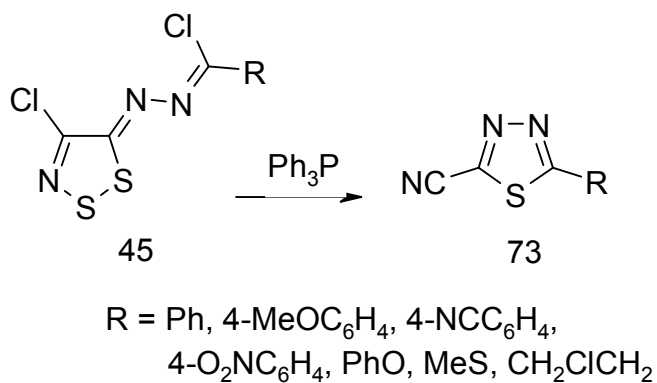


Схема 36

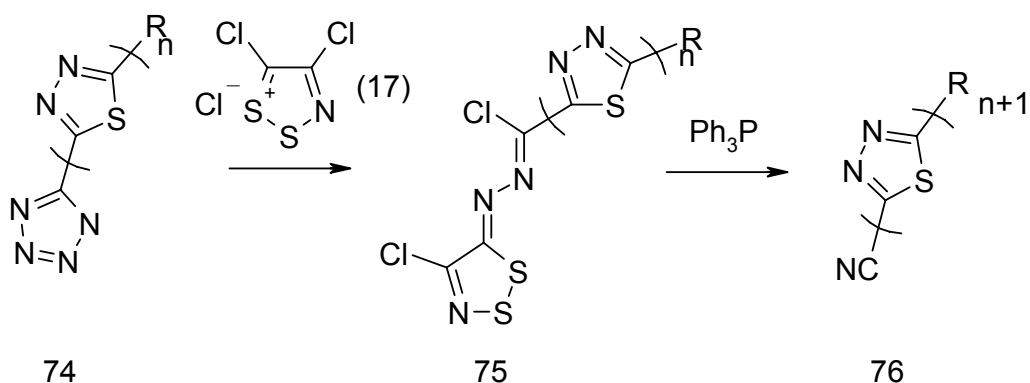


Схема 37

При обработке аминоэфира **77** 4-хлор-5H-1,2,3-дитиазол-5-оном (**31**) и 4-хлор-5H-1,2,3-дитиазол-5-тионом (**26**) в ДМСО при 120°C получают аминотиоцианат **78**,

тиазолинон **79** и аминотиазол **80** (Схема 38)⁴⁵.

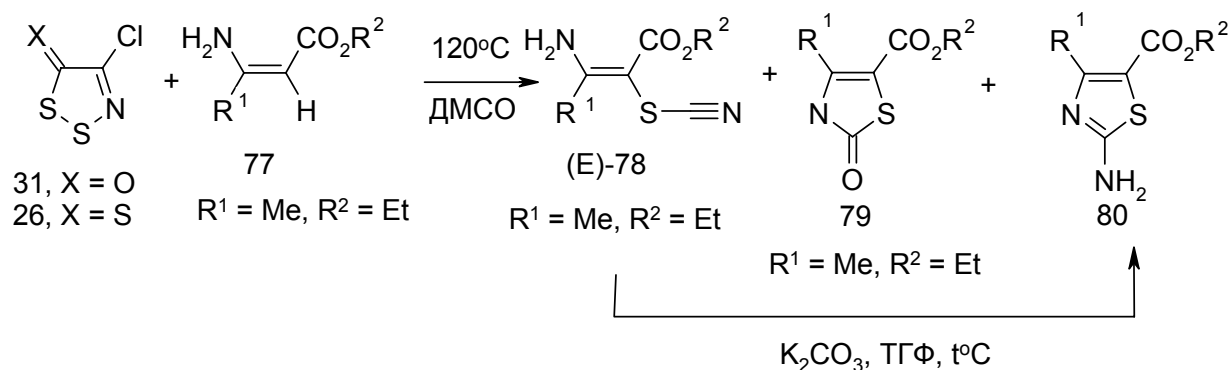


Схема 38

Большое влияние на ход этой реакции оказывают растворители, так при кипячении в тетрагидрофуране на ряду с тиоцианатами образуются тиазины **81**, которые могут окисляться до сульфонов **82** с помощью 3-хлор-надбензойной кислоты (*m*-CPBA), (Схема 39)

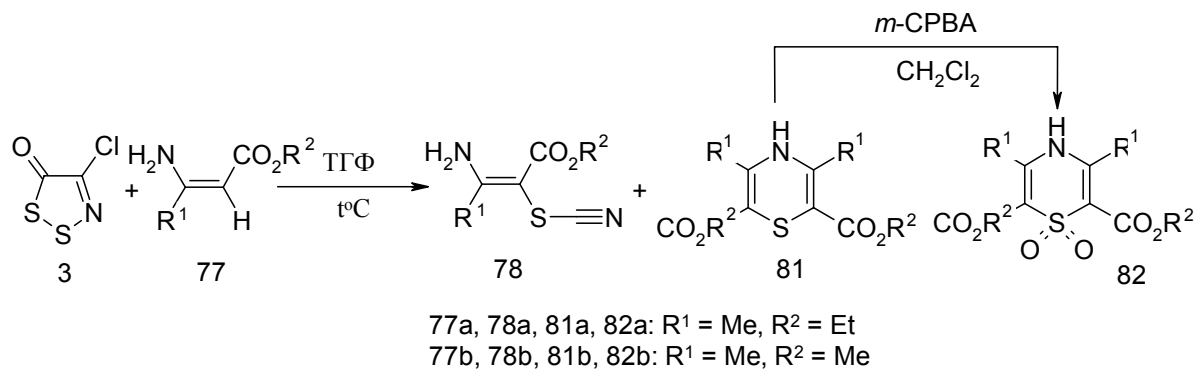


Схема 39

Схема образования соединений **79**, **80** включает в себя нуклеофильную атаку ненасыщенного β-углерода по атому серы (S1) дитиазольного кольца, последующая экструзия атома серы и хлорид иона приводит к интермедиату **84**, который превращается в **E** и **Z** изомеры. Внутримолекулярная нуклеофильная атака атома серы по атому углерода нитрильной группы приводит к образованию промежуточного соединения **85** из которого при отщеплении CO формируется соединение (**E**)-**78**, изомеризация последнего приводит к веществу (**Z**)-**78**. Последующая внутримолекулярная циклизация соединения **78** даёт аминотиазол **80** через стадию образования промежуточного имина **86** (Схема 40).

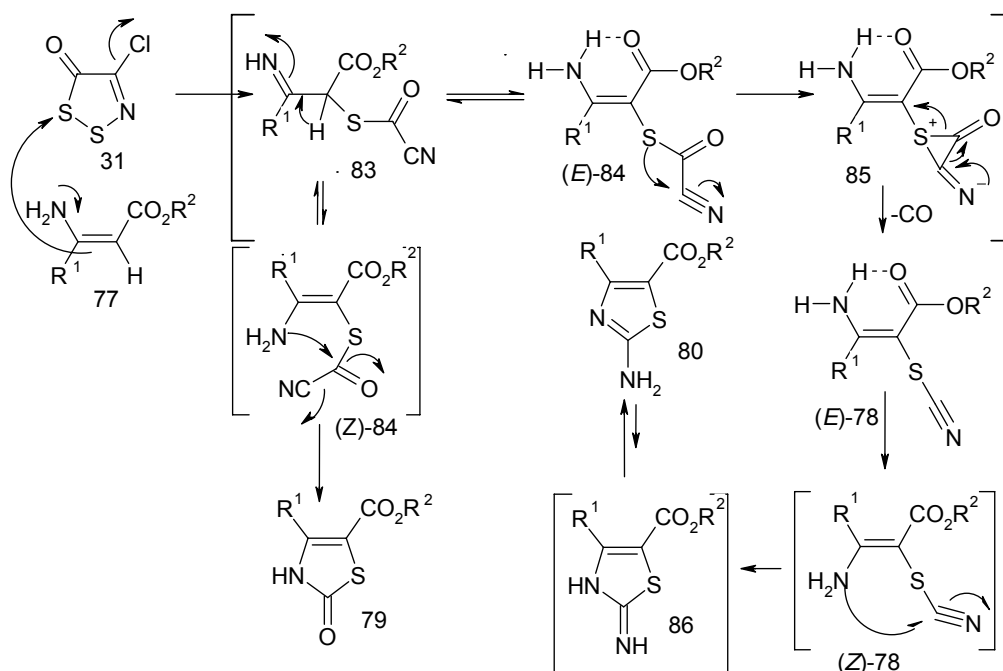


Схема 40

Значительный интерес в синтезе биоактивных соединений представляют превращения дитиазолиминов, сопряженных с бензольным циклом⁴⁶⁻⁵⁴.

Нагревание иминодитиазола **21** приводит к образованию 2-цианобензотиазола **87**. Электронодонорные заместители ($X = 3\text{-MeO}$, $Y = \text{H}$) способствуют образованию бензотиазола **87**, наличие же сильных электроноакцепторных групп ($X = 3$ или 4-NO_2 , $Y = \text{H}$) значительно снижает выход бензотиазола **87** и увеличивает выход цианоимидаилхлорида **88** (Схема 41)^{18,55}.

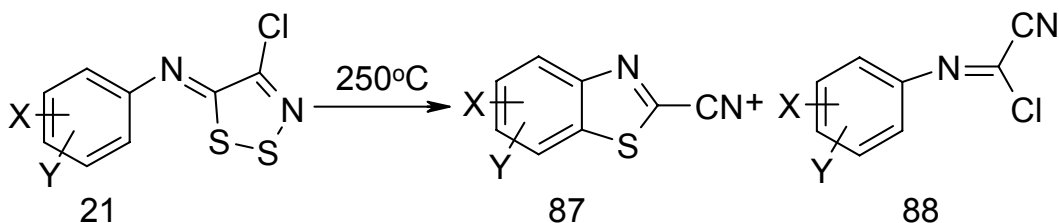


Схема 41

По мнению авторов, образование бензотиазола включает в себя атаку электронами бензольного кольца атома серы и происходит по следующей схеме (Схема 42).

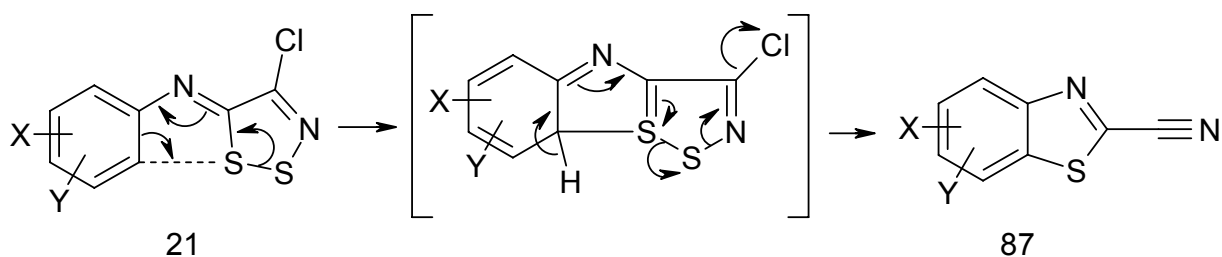


Схема 42

Этот подход использовался в синтезе производных диоксинобензотиазолов **90**, **91** обладающих противоопухолевыми свойствами, которые получали из дитиазолимина **89** термической обработкой или под действием микроволнового облучения (Схема 43)⁵⁶.

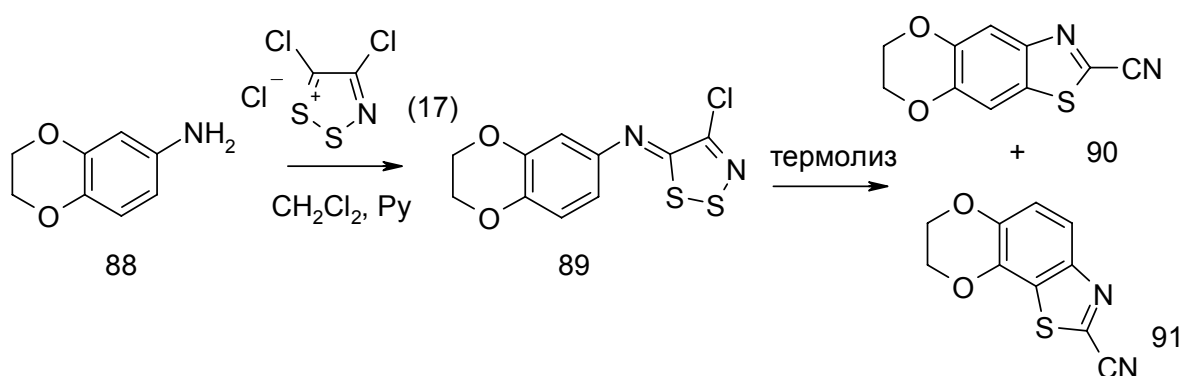


Схема 43

Тиазольный аналог элептицина **94** обладающего противоопухолевыми свойствами синтезировали по схеме, включающей в себя стадию термолиза дитиазольного фрагмента (Схема 44)⁵⁷.

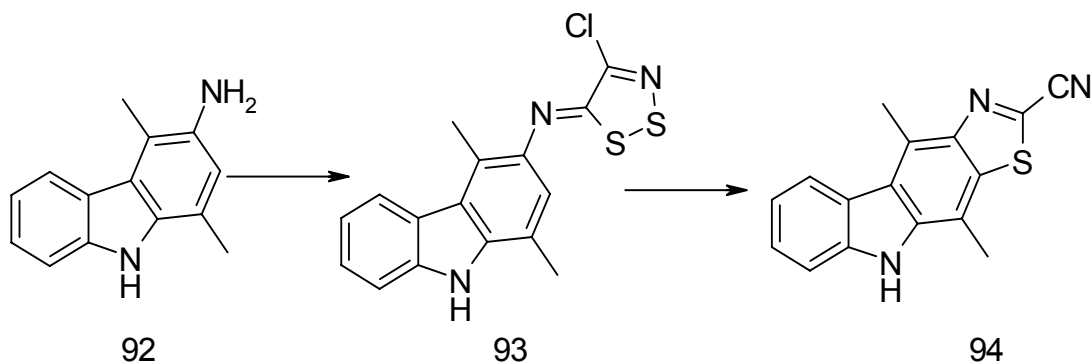


Схема 44

Более широко используются в создании различных конденсированных соединений реакции с дитиазолами, сопряженными с ароматическим циклом, имеющим в *орто*-положении функциональную группу, способную принять участия в реакции гетероциклизации. Такого типа процессы нашли большое применение в синтезе разнообразных биологически активных соединений.

Так, нагревание дитиазола, полученного из антраниловой кислоты **95** в кипящем толуоле, приводит к образованию бензоксазинона **96** с 99% выходом, а при его нагревании в хлористом метиле с двойным избытком трифенилфосфина образуется бензотиазинон **97** с количественным выходом (Схема 45)⁵⁸.

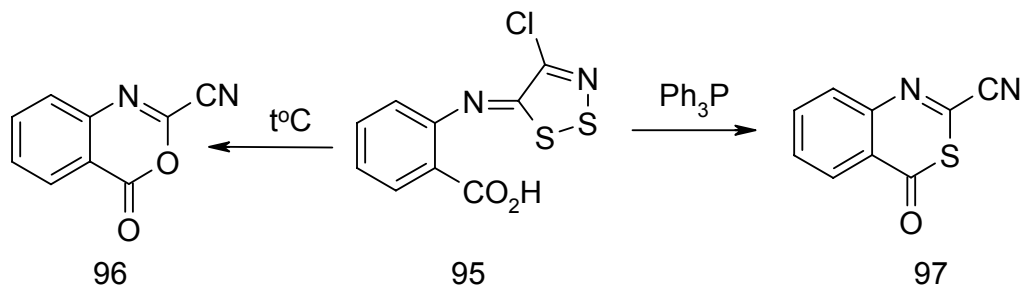


Схема 45

Подобным образом протекает реакция с дитиазольным производным, синтезированным из 3-амино-2-нафтойной кислоты **98** (Схема 46)⁵⁹.

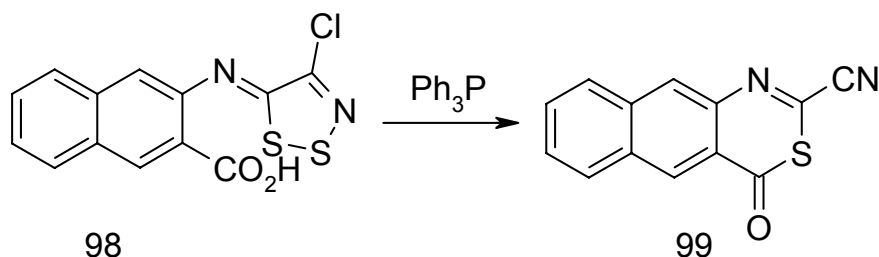


Схема 46

При кипячении N-(4-хлоро-5H-1,2,3-дитиазол-5-илиден)-антранилонитрила (**100**) в спирте образуются соответствующие хиназолины **101** с небольшими выходами. Выходы увеличиваются при добавлении оснований (NaNH или KF), гидрид натрия является наиболее предпочтительным (Схема 47)⁶⁰.

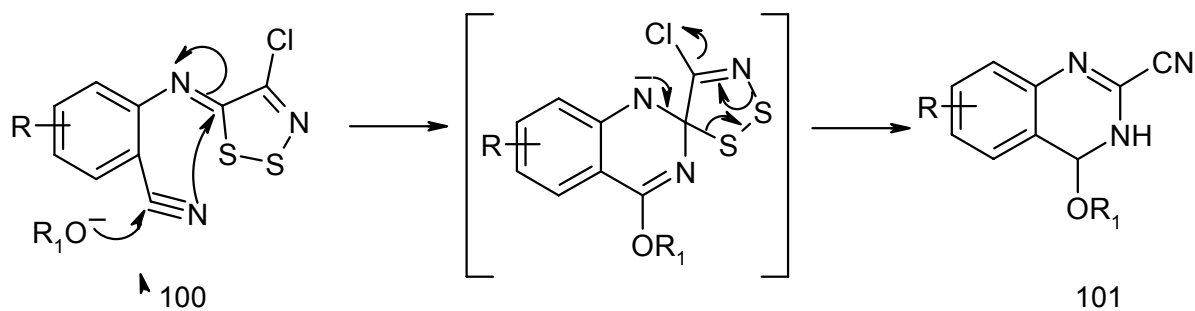


Схема 47

Показано, что этот подход может быть использован в создании широкого ряда различных гетероциклов **104**, **106** (Схема 48)⁶¹.

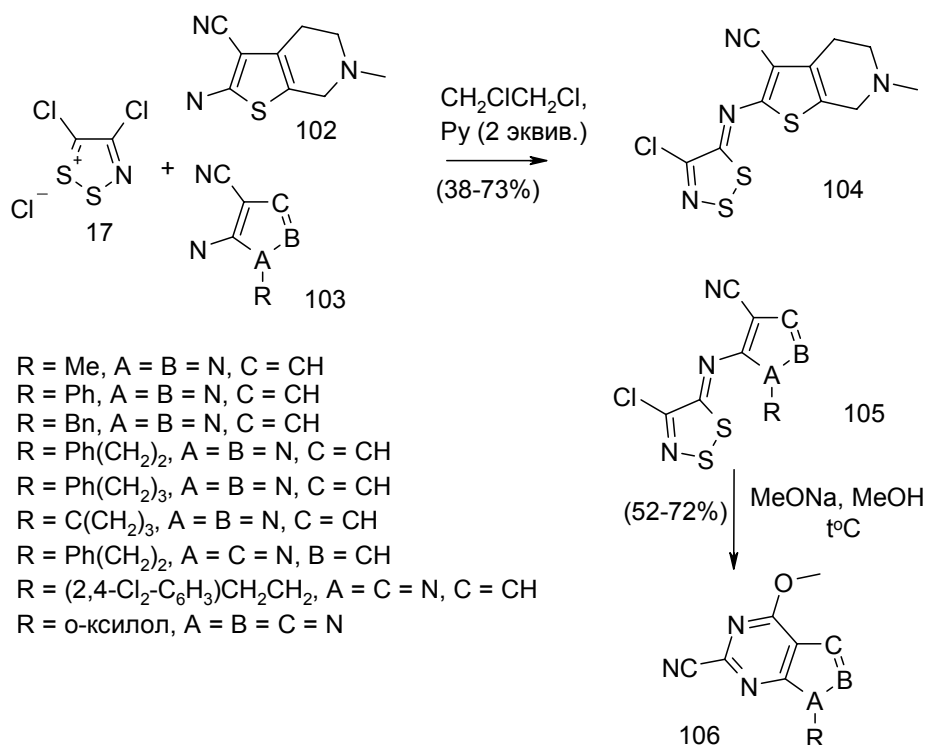


Схема 48

Из коммерчески доступного 2-амино-5-нитро-бизонитрила (**107**) с помощью этого метода был получен труднодоступный тиазоло[5,4-*f*]хиназолин **114**. На тех стадиях, где необходимо было нагревание, использовалось микроволновое излучение, что позволило существенно увеличить выходы промежуточных соединений (Схема 49)⁶².

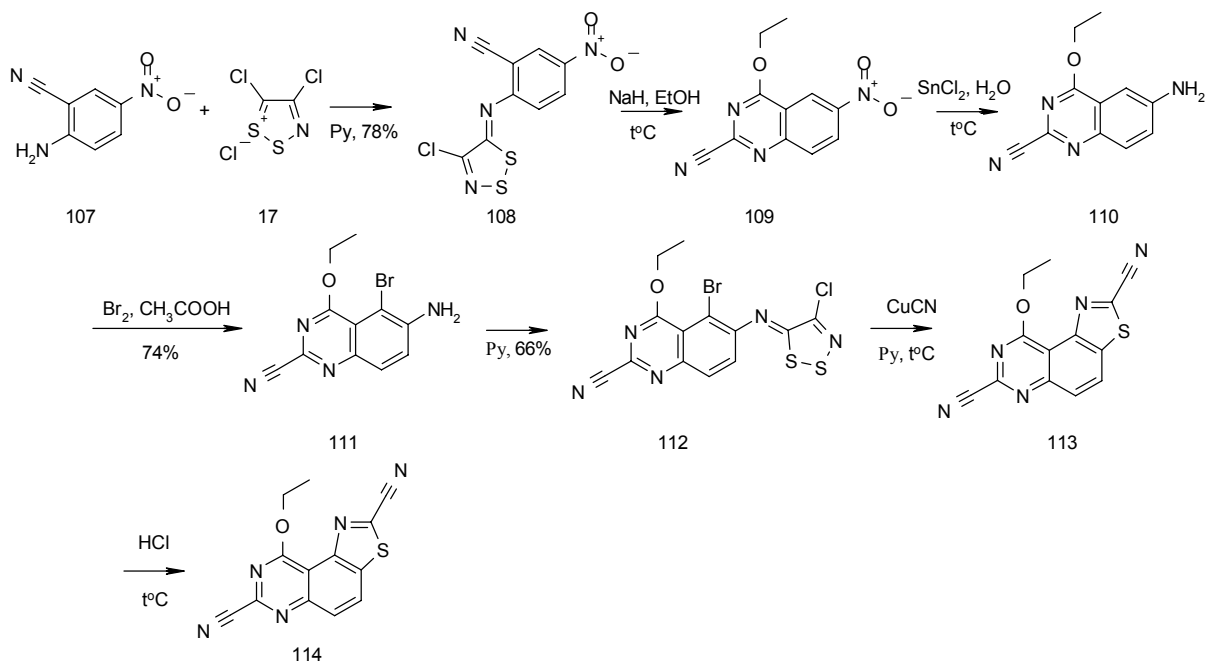


Схема 49

Дитиазолимин **115**, полученный из *o*-аминофенола под действием основания, превращается в [1,2,3]дитиазоло[4,5-*b*][1,4]бензоксазин **116** (Схема 50)¹⁸.

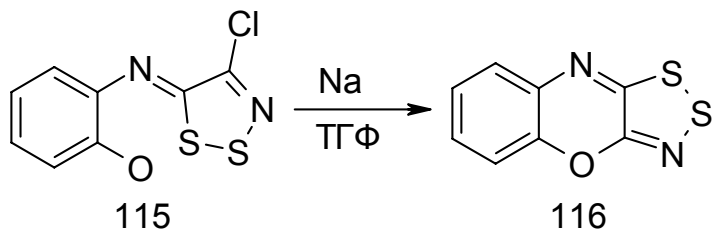


Схема 50

При термоллизе *o*-гидроксифенилимина **115** образуется 2-цианобензоксазол **117** (Схема 51). Реакция включает в себя взаимодействие окси группы с иминным атомом углерода дитиазольного цикла (Схема 51)¹⁹.

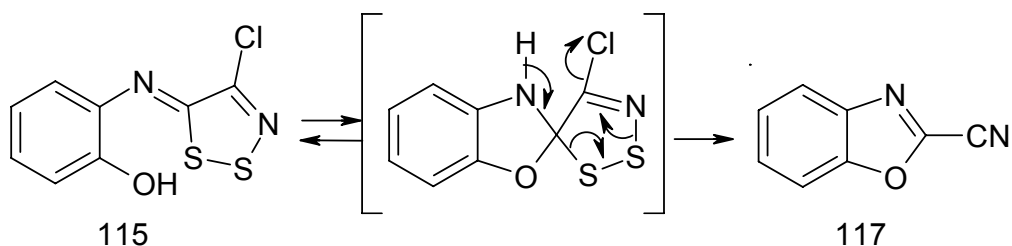


Схема 51

Кипячение 4-хлоро-5-(2-гидроксиметилариламино)-5*H*-1,2,3-дитиазола **118** с гидридом натрия в тетрагидрофуране приводит к получению бензоксазина **119** (29-71%), бензотиазина **120** (5-10%) и бензоксазин-2-тиона **121** (Схема 52)⁶³.

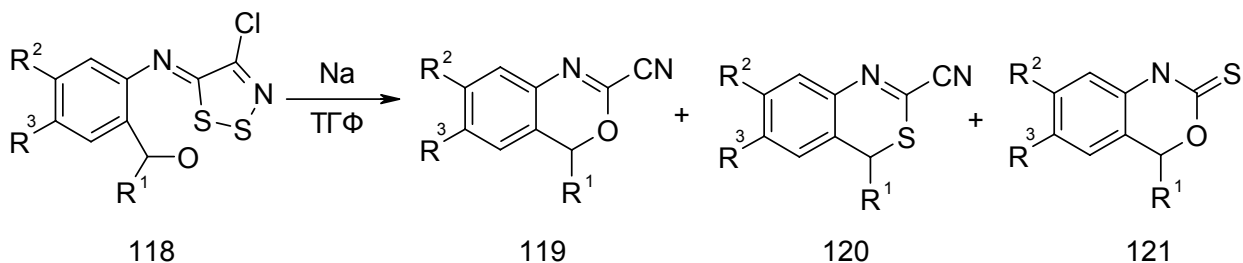
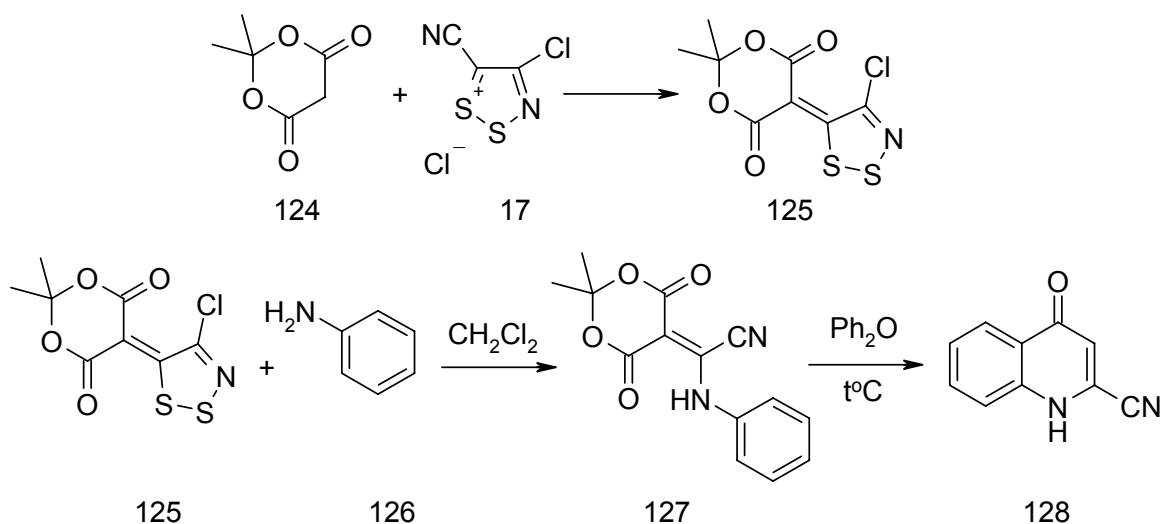


Схема 52

Из дитиазолимина **122**, содержащего гидроксиэтильную группу, получается дигидро-3,1-бензоксазепин **123** (Схема 53)⁶⁴.

2-Циано-4-хинолинон **128** получают из кислоты Мельдрума (**124**) и соли Аппеля (**17**). Подход включает в себя обработку дитиазола **125** анилином (**126**) и термолиз образующегося при этом продукта (Схема 54)^{19, 65}.



8-Аминохинолин взаимодействует с дитиазолий хлоридом (**17**), образуя *N*-(хинолин-8-ил)иминодитиазолы **129**, термоллиз этого соединения приводит к образованию имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-4-тиона **130** и имидазо[4,5,1-*ij*]хинолин-4-она **131** (Схема 55)⁶⁶.

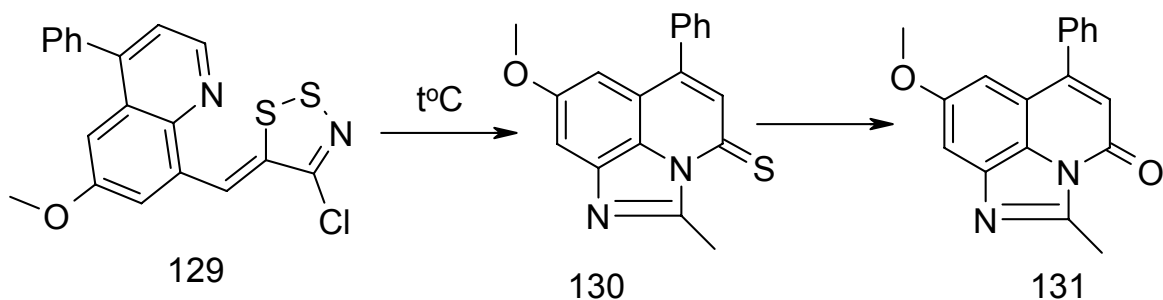


Схема 55

Возможная схема превращений включает внутримолекулярную атаку атомом азота пиридина дитиазольного цикла (Схема 56).

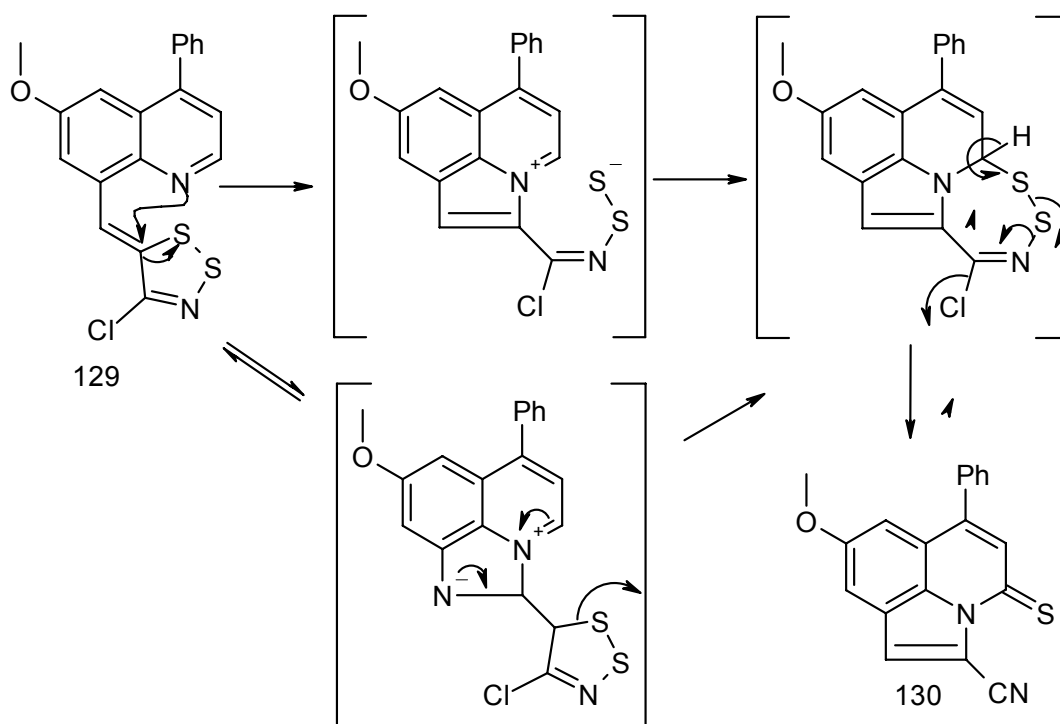


Схема 56

Подобный процесс описан для реакции циклизации с участием атома азота пиррола (Схема 57)⁶⁷.

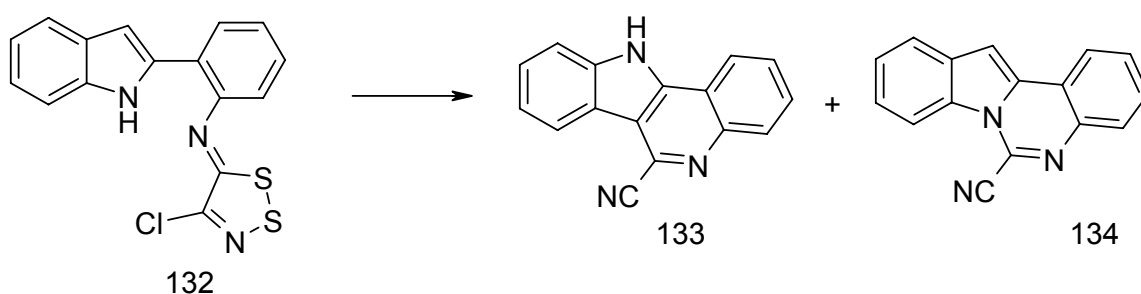


Схема 57

Ортофенилендиамины под действием соли Аппеля превращаются в 2-циано-бензимидазолы **136**, если реакцию проводить в дихлорметане с добавлением двух кратного избытка пиридина через 30 минут после смешения амина и дитиазолий хлорида. При проведении процесса в тетрагидрофуране с добавлением пиридина в начале реакции выделяются дитиазолимины **135**, термолит которых приводит к образованию бензимидазолов **136** с хорошим выходом (Схема 58)⁶⁸.

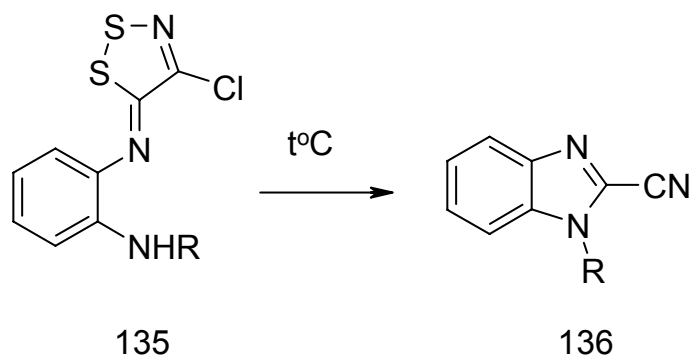


Схема 58

По мнению авторов, в этой реакции происходит или взаимодействие аминогруппы с иминным фрагментом дитиазольного цикла (Схема 59) или процесс идет через стадию образования хлорцианоформамидина (Схема 60).

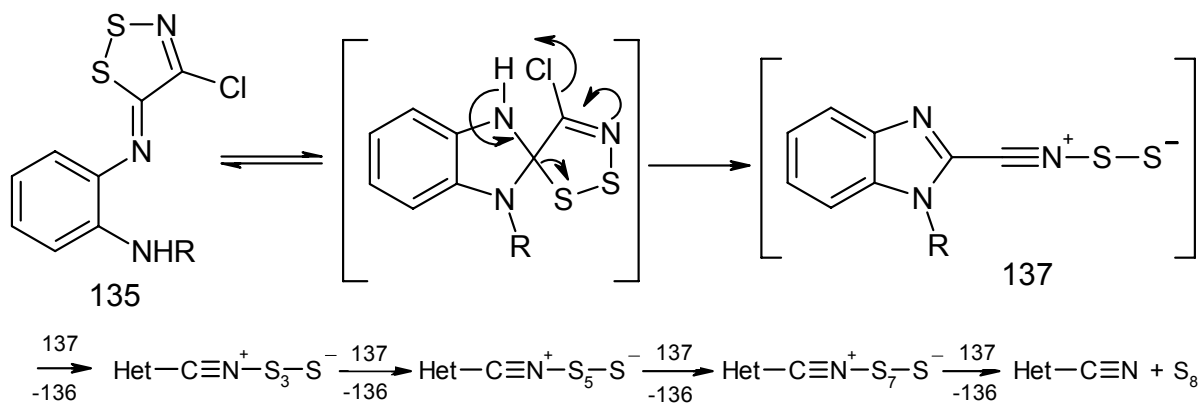


Схема 59

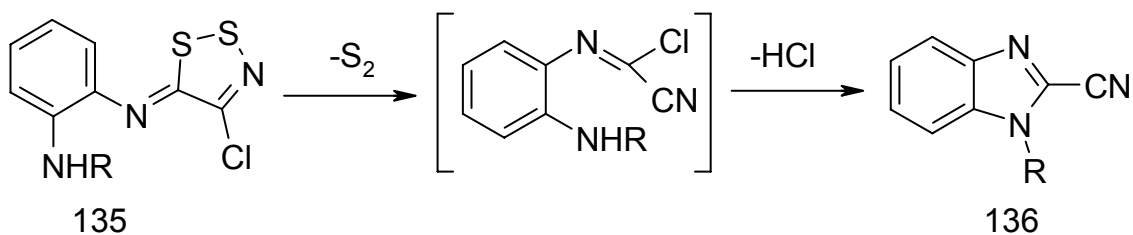


Схема 60

В присутствии трехкратного избытка соли Аппеля (17) по отношению к 1,2-диаминобензолу **138** в хлористом метиле при комнатной температуре образуется бис-иминодитиазолимин **139** (Схема 61).

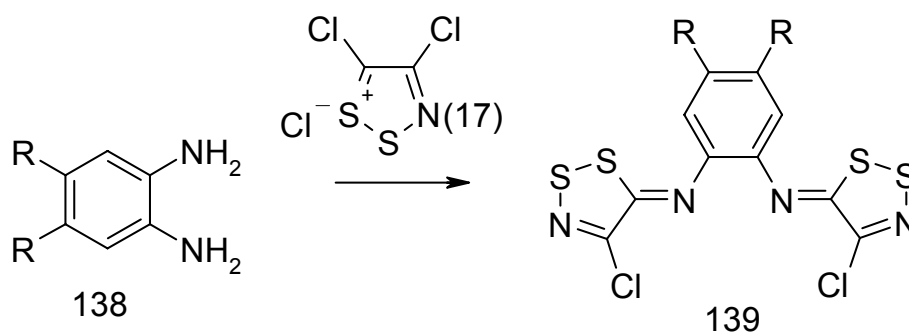


Схема 61

Хиназолиноны **141** содержащие во втором положении циано- группу получают из соответствующего дитиазолимина **140**. Реакция включает в себя на первом этапе образование промежуточного цианоформамидина под действием первичного амина. Последующая внутримолекулярная атака аминогруппы приводит к циклизации в цианохиназолинон **141** (Схема 62)⁶⁹.

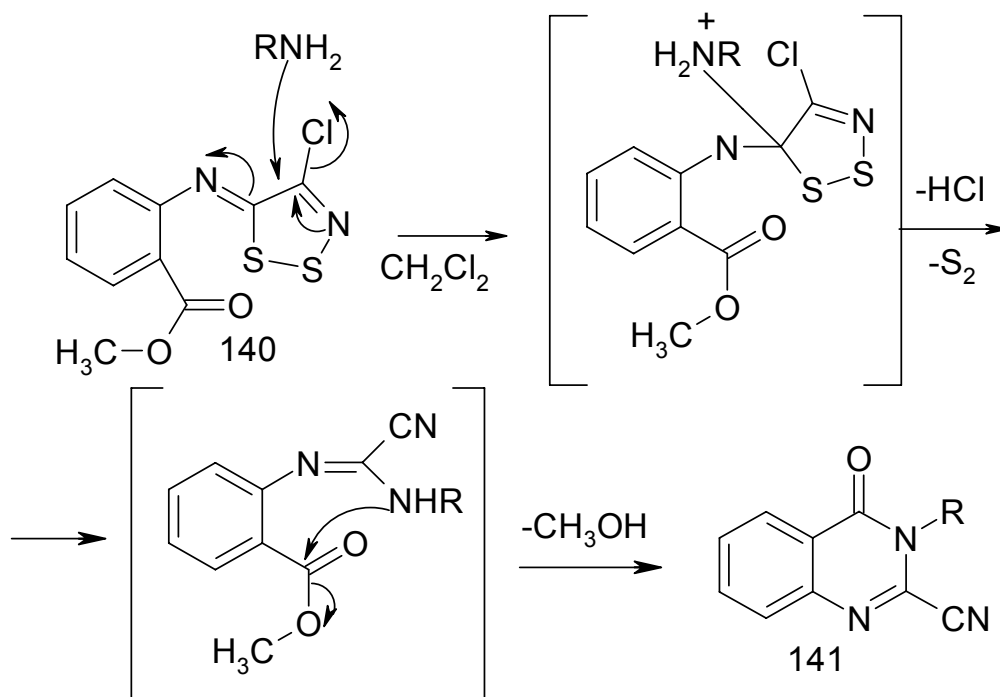


Схема 62

Этот подход использовался в синтезе хиначолинкарбонильных алкалоидов **145** (рутеакарпин, эукилофорицин А, эукилофорицин Д), которые используются для лечения холеры, дизентерии, для борьбы с гельминтами (Схема 63)⁷⁰.

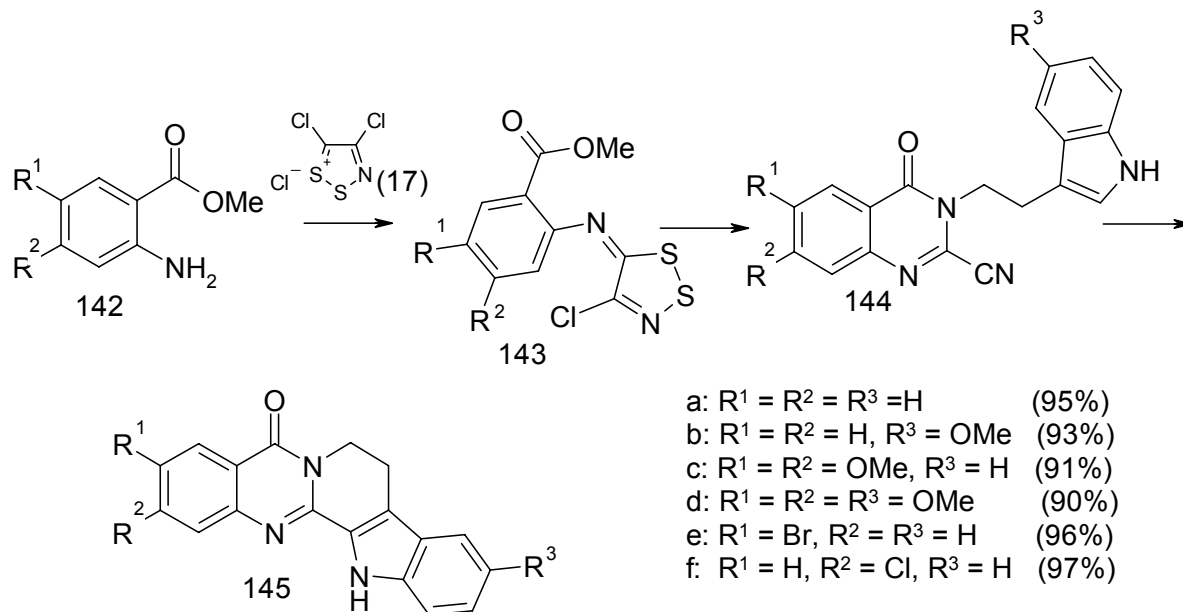


Схема 63

При действии на дитиазолимин **140** анилином в присутствии четырёххлористого титана в хлористом метиле получают хиначолин-4-оны **141**, **147**, обладающие различной биологической активностью (Схема 64)⁷¹.

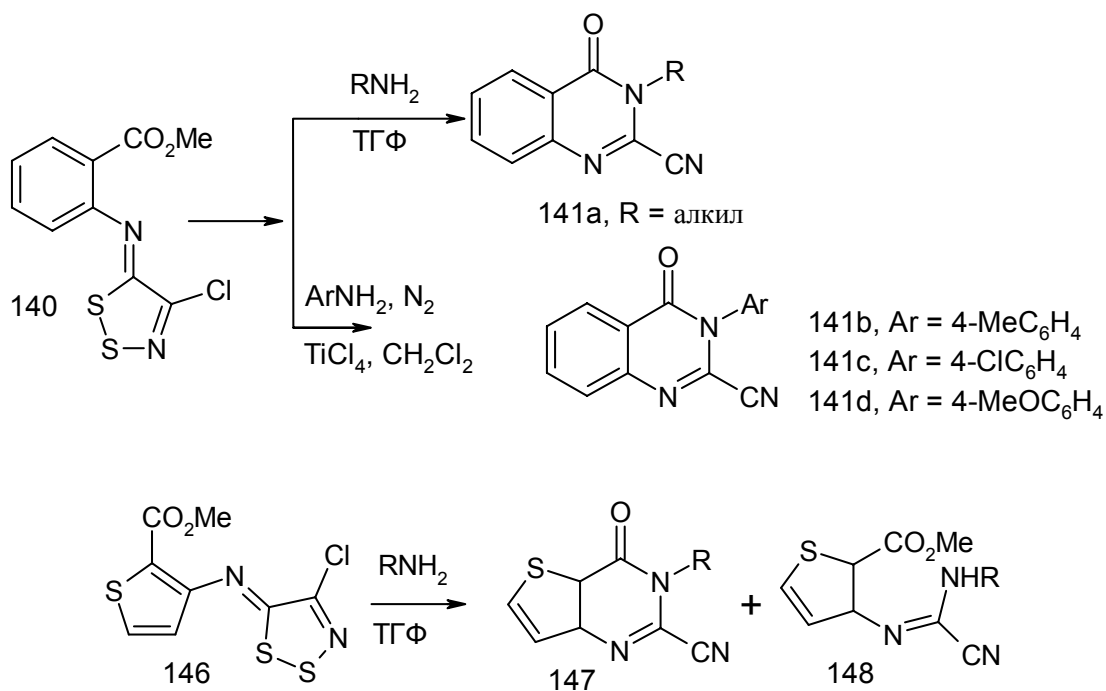


Схема 64

Подход, включающий обработку дитиазолимина амином применялся в синтезе новых тетрациклических хиназолин-4(3*H*)-оновых систем (Схема 65)⁷².

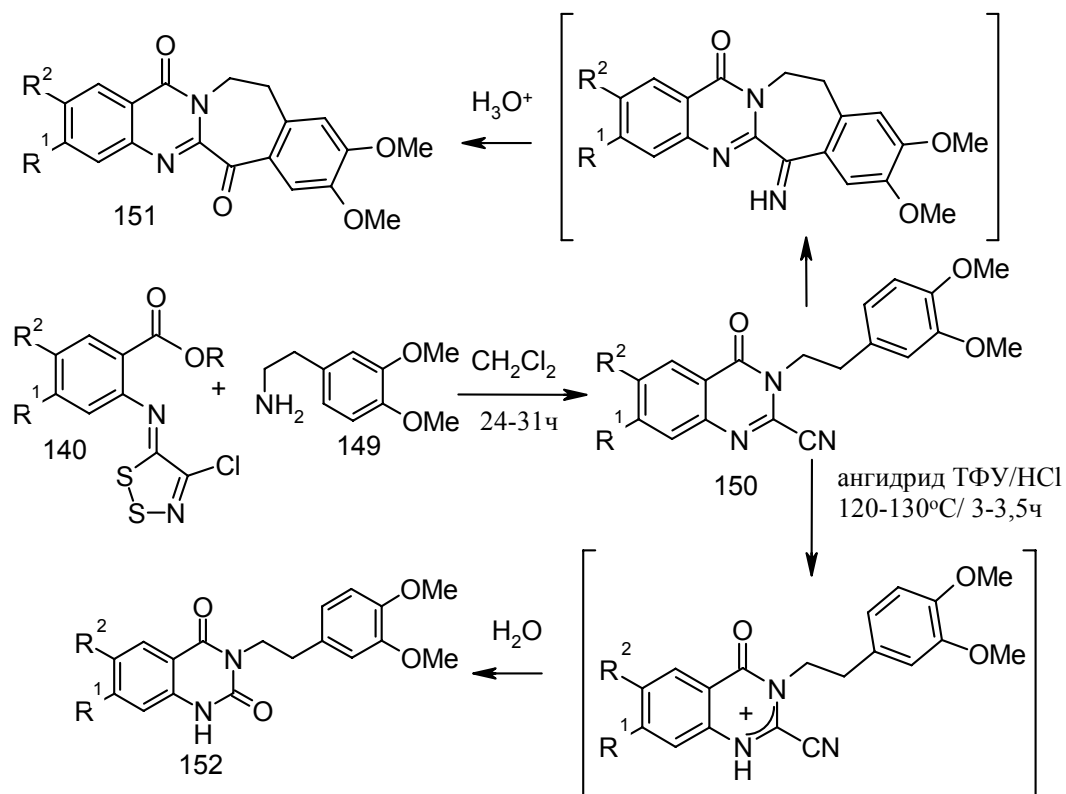


Схема 65

Описано несколько реакций с дитиазолами, в которых принимают участие металлы. Обработка катиона **5** трихлоридом галлия в диоксиде серы приводит к образованию тетрагаллогаллиевой соли **153**. При восстановлении этой соли получается радикал изотиазолилдитиазола **154** (Схема 66)⁷³.

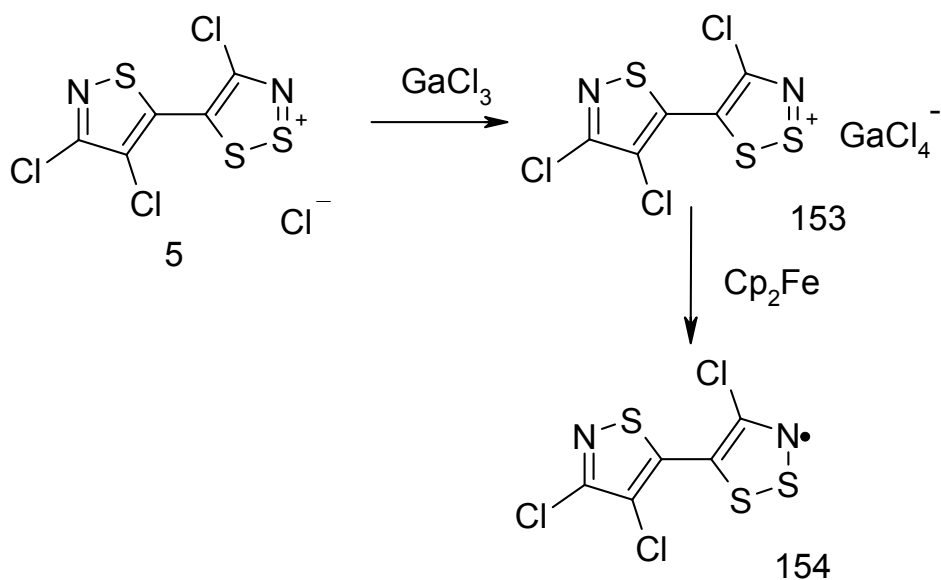


Схема 66

В результате восстановления 4,5-дихлор-1,2,3-дитиазольида хлорида (**17**) двумя эквивалентами SbPh_3 в жидком SO_2 происходит димеризация и получается 1,1',2,2',3,3'-тетратиадизафульвален **155** (Схема 67)⁷⁴.

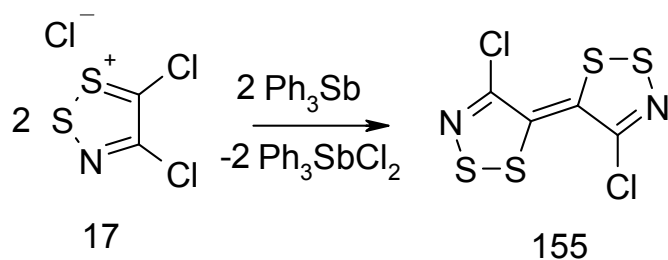


Схема 67

3. Реакции, в которых постулируется образование дитиазолиминов

В ряде реакций с солью Аппеля, которые приводят к получению гетероциклических соединений, постулируется образование дитиазола.

Так образование соединения **157** было объяснено внутримолекулярной

циклизацией с участием дитиазольного цикла (Схема 68)¹⁸.

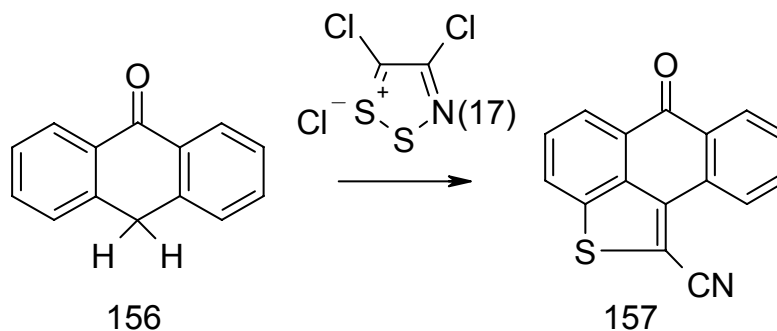


Схема 68

Предположительно пиразолотиазол **160** получается в результате самопроизвольной внутримолекулярной циклизации имина **159** (Схема 69)¹⁵.

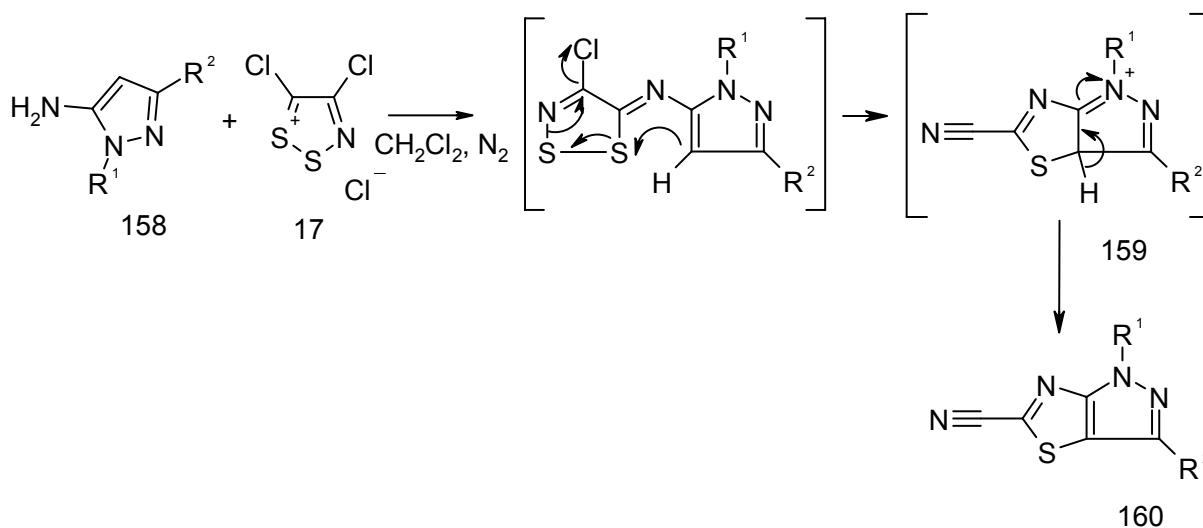


Схема 69

Взаимодействие соли Аппеля (**17**) с бензамидином **161** в дихлорметане при комнатной температуре приводит к образованию 5-циано-3-фенил-1,2,4-тиадиазола **162** (Схема 70)⁷⁵.

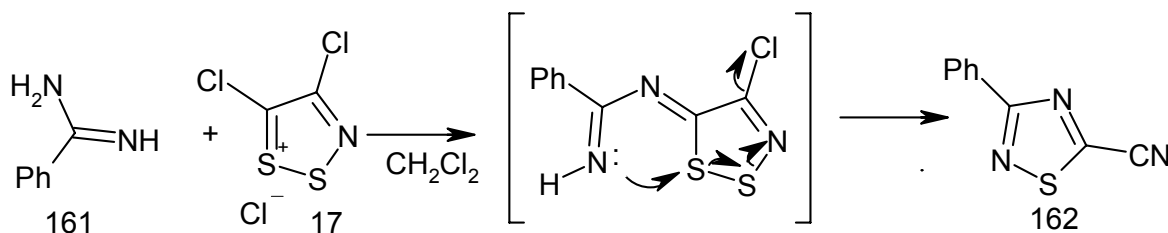


Схема 70

4-Хлор-5-циано-1,2,3-дитиазолий хлорид (**1**) взаимодействует с фенолами **163**, образуя 2-амино-3-карбонитрил-бензофураны **164** (Схема 71)².

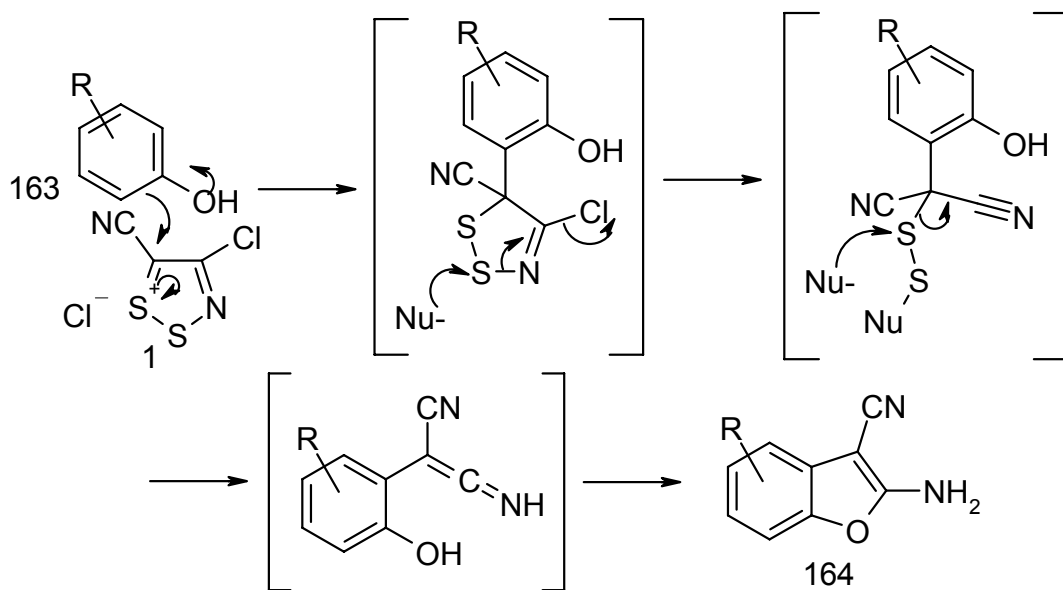


Схема 71

Взаимодействие с ортофенилендиамином **138** приводит к образованию 3-амино-2-карбонитрил-хиноксалина **165** (Схема 72)².

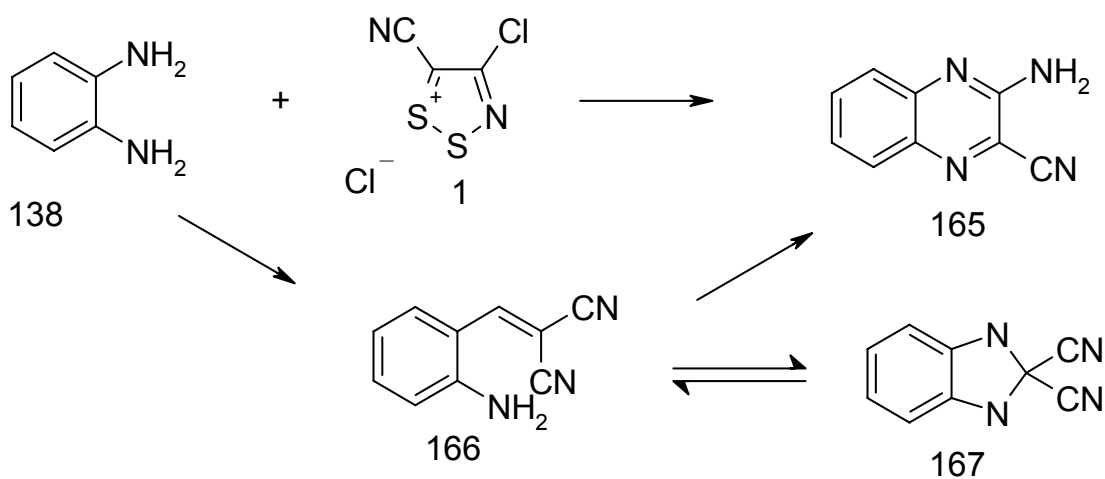
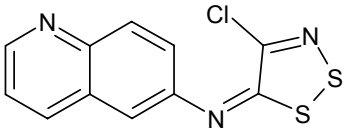
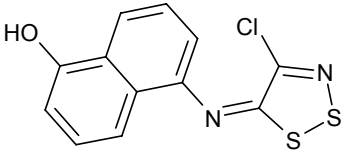
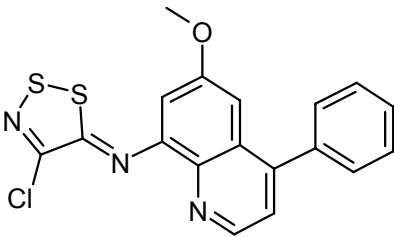
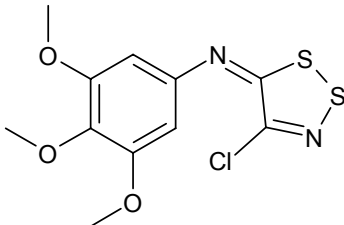


Схема 72

4. Биологическая активность 1,2,3-дитиазолиминов

Биологическая активность 1,2,3-дитиазолиминов достаточно изучена. В таблице №1 приведены данные для некоторых соединений.

Таблица №1 Биологически активные 1,2,3-дитиазолимины.

Вещество	Тип биологической активности.
	Фунгицидные свойства. ⁵⁰
	Антибактериальная, фунгицидная активность. ⁷⁶
	Антибактериальная, фунгицидная активность. ⁶⁶
	Фунгицидная активность ⁷⁷

Таким образом, из литературного обзора следует, что производные 1,2,3-дитиазола обладают широкими синтетическими возможностями и используются в создании разнообразных биоактивных гетероциклических соединений. Поэтому представляет несомненный интерес разработка новых способов синтеза ранее не описанных производных дитиазола, обладающих потенциальной биологической активностью. Анализ существующих методов показал, что практически не исследованы реакции с солью Аппеля, которые сопровождаются элиминированием протонов от различных атомов субстрата. Совершенно не описаны процессы, в которых элиминирование протонов происходило от разных атомов азота и углерода. В то же время этот подход

представляется перспективным в создании ранее не описанных 1,2,3-дитиазолов и различных гетероциклических соединений на их основе. Исходя из литературных данных, можно сделать вывод о том, что такие процессы должны приводить к образованию системы сопряженных двойных связей.

**Глава II Новые методы получения 1,2,3-дитиазолов и модификация их в
гетероциклические соединения
(обсуждение результатов)**

1. Разработка новых методов получения 1,2,3-дитиазолов

Мы предположили, что процессы, сопровождающиеся элиминированием протонов от разных атомов субстрата и приводящие к образованию системы сопряженных неперекрывающихся связей будут реализовываться в реакциях соли Аппеля с N-монозамещенными гидразонами альдегидов и с азиридинами.

1.1. Синтез азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола

На наш взгляд, при взаимодействии N-монозамещенных гидразонов **2** с солью Аппеля (**1**) на первом этапе могло происходить электрофильное замещение имидного атома водорода на дитиазольный цикл, а на втором этапе 1,4 элиминирование гидразинового протона и аниона хлора, сопровождающееся миграцией двойной связи, в результате которой образуется азометиленовое производное 1,2,3-дитиазола **3** (Схема 2).

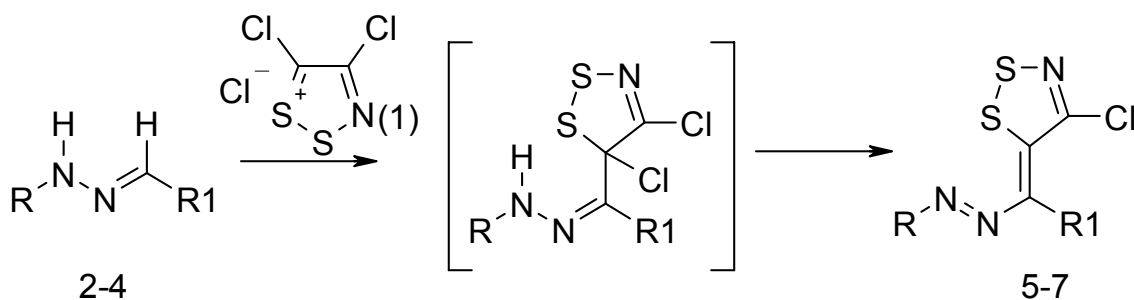
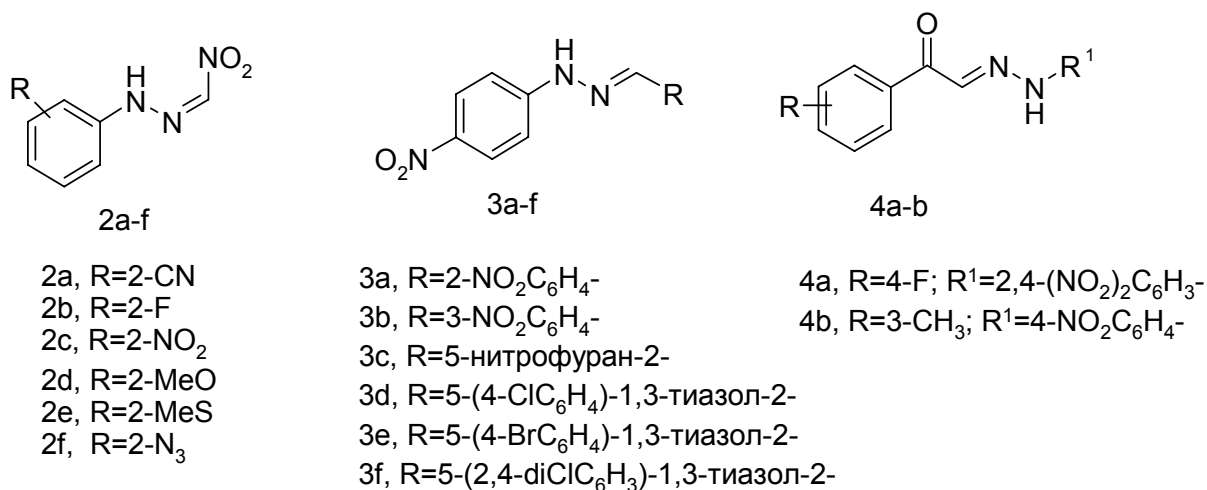


Схема 2

Исследовалось взаимодействие соли Аппеля с рядом гидразонов **2-4**, содержащих у имидного атома углерода нитрогруппу, арильные или гетарильные кольца.

В реакцию вводились:



Соединения **2a-f** получили реакцией солей арилдiazония с нитрометаном, соединения **3a-c** и **4a-b** - из соответствующих альдегидов, соединения **3d-f** - взаимодействием гидразона тиосемикарбазида с бромкетонами (Схема 3).

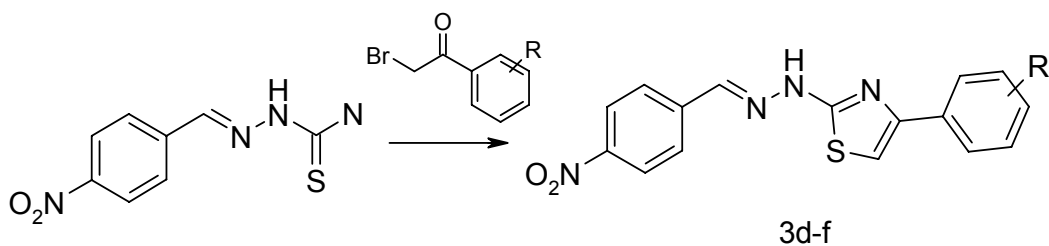


Схема 3

Строение гидразонов должно оказывать влияние на реакцию с солью Аппеля. Известно, что гидразоны, не содержащие подвижный атом водорода при α-углеродном атоме (по отношению к азометинной группировке) могут находиться в виде двух прототропных таутомеров **a** и **b** (Схема 4)^{78,79}.

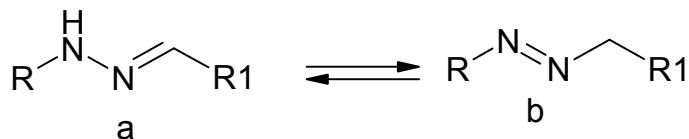


Схема 4

На основании данных ¹H ЯМР спектроскопии и двухмерных корреляционных спектров H-C (HSQC) и NOYSE можно сделать вывод о том, что полученные нами нитрогидразоны находятся исключительно в гидразонной форме **a**.

Например, в протонном спектре нитрогидразона **2a** найдены два синглета при 8.70 м.д. и 11.90 м.д. Синглет при 8.70 м.д. имеет корреляционный пик в спектре HSQC при 8.70/143 м.д., что позволяет отнести его к СН фрагменту. Соответственно, уширенный синглет при 11.90 м.д. может быть отнесен как протон при атоме азота, так как он не имеет соответствующего корреляционного пика в спектре HSQC и уширен, вероятно, вследствие обменных процессов.

Анализ NOESY спектра подтверждает сделанный вывод о строении продукта конденсации. Спектр содержит интенсивный кросс-пик между протонами при атоме углерода и азота (11.90/8.70 м.д.), а также кросс-пик меньшей интенсивности между протоном при атоме азота и α -протоном бензольного кольца.

Суммируя данные спектров NOESY и гетероядерной корреляции, соединению **2a** можно приписать структуру гидразонного таутомера **2a'** или **2a''** (Схема 5)

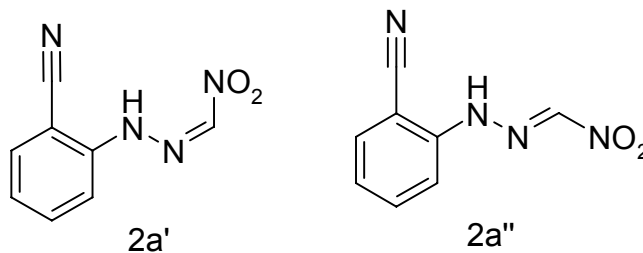


Схема 5

Исследовалось влияние растворителей, природы основания и порядка смешения реагентов на процесс протекания реакции между гидразонами нитроформальдегида **3** и солью Аппеля (**1**). Установлено, что при проведении реакции в хлористом метиле и использовании в качестве основания триэтиламина или DBU (1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен) образовывались сложные смеси продуктов, не содержащие соответствующих азопроизводных. Однако, в присутствии менее основного, чем триэтиламин или DBU, пиридина реакция прошла успешно и привела к образованию соответствующих азопроизводных 1,2,3-дитиазола. Лучшие результаты получены при медленном добавлении двукратного избытка пиридина к смеси нитрогидразона и соли Аппеля в хлористом метиле при комнатной температуре. Растворители оказывают существенное влияние на протекание реакции. Так, при проведении реакции в тетрагидрофуране азопроизводные либо не образуются, либо выход их резко падает, по-видимому, из-за снижения электрофильности соли Аппеля в этом более полярном, чем хлористый метилен, растворителе. Использование пиколина или коллидина в качестве основания не влияло на время проведения реакции или выходы продуктов и, таким

образом, основность пиридина оказалась вполне достаточной для проведения процесса. Нужно отметить, что заместители в бензольном кольце нитрогидразонов не оказывают заметного влияния на протекание процесса. Выходы продуктов, полученных из гидразонов, содержащих бензольные кольца с электроноакцепторными или электронодонорными заместителями, оказались соизмеримы (Схема 6).

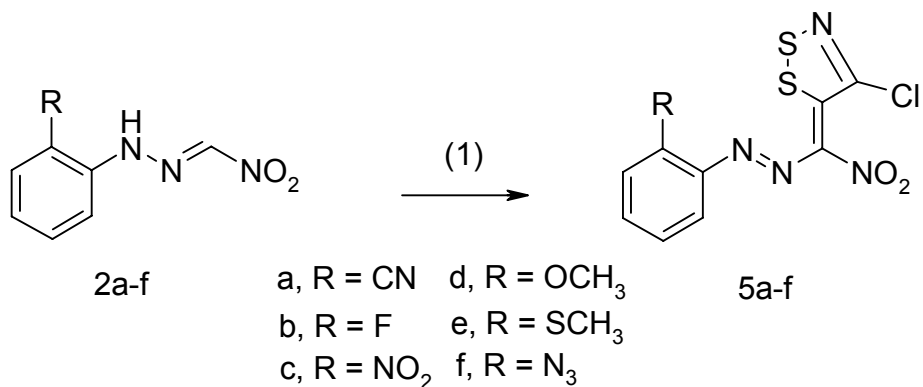


Схема 6

Замена нитрогруппы в нитрогидразонах на арильный или гетарильный фрагмент снижает подвижность имидного атома водорода и поэтому получить из соединений **3a-f** соответствующие азопроизводные 1,2,3-дитиазола в присутствии пиридина не удалось. Нами показано, что использование более основного, чем пиридин, коллидина позволяет синтезировать целевые продукты **6a-f** (Схема 7). При этом лучшие результаты получались при добавлении соли Аппеля к смеси гидразона и коллидина.

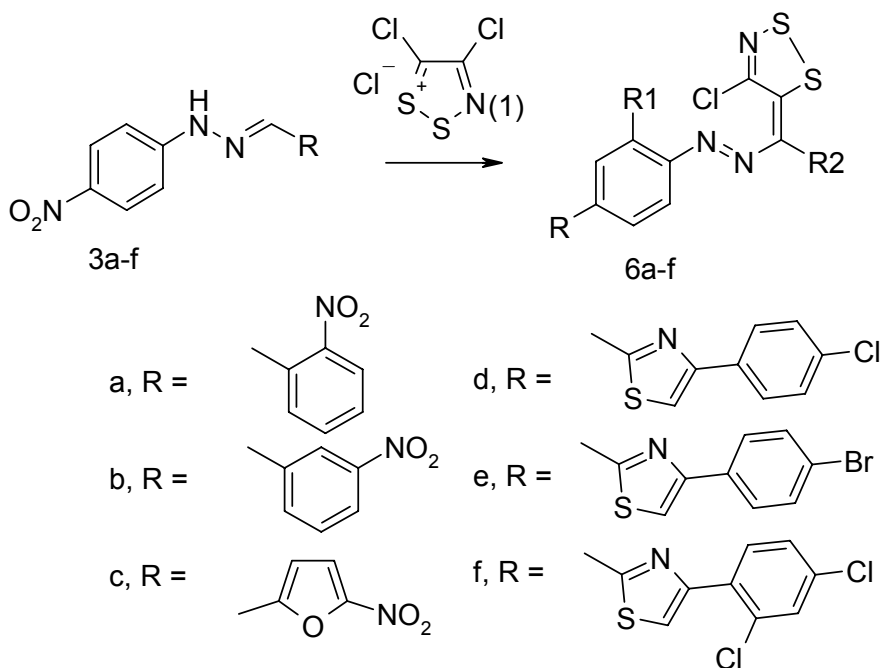


Схема 7

С целью синтеза производных 1,2,3-дитиазола, содержащих наряду с азогруппой также кетонный фрагмент **7a,b**, нами исследовалась реакция соли Аппеля (**1**) с гидразонами α -кетоальдегидов **4a,b**. (Схема 8).

Оказалось, что введение карбонильной группы между фенильным кольцом и альдегидной группировкой не способствует, как ожидалось, протеканию реакции и поэтому для проведения процесса необходимо, также как и в случае гидразонов (**3a-f**), использовать коллидин и порядок смешения реагентов, описанный в предыдущем методе. Возможно, что стерические препятствия, создаваемые карбонильной группой затрудняют электрофильную атаку объемной соли Аппеля и нивелируют электроноакцепторный эффект, который должен был способствовать реакции.

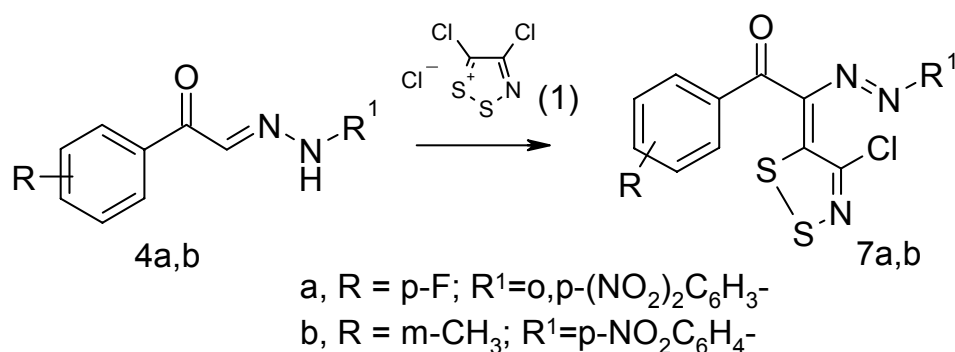


Схема 8

Строение азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола доказывалось на основании спектральных характеристик и элементного анализа.

Для детального подтверждения строения образующихся азометиленовых производных дитиазола нами был сделан рентгеноструктурный анализ соединения **5a**, который показал (Рис.1), что молекула лежит в одной плоскости, и является транс-изомером, в котором бензольное и гетероциклическое кольца находятся в транс-конфигурации относительно двойной связи N(2)=N(3). Данные РСА показывают, что длина связи N2-N3 (1.290 Å) близка к двойной связи N=N (1.255 – 1.270Å), однако следует отметить, что связь N2-C3 (1.349Å) значительно короче обычно наблюдаемой в подобных соединениях одинарной C-N –связи (1.395Å), а связь C2-C3 (1.390Å) длиннее двойной - C=C- (1.33Å). Это свидетельствует о значительном смещении электронной плотности в сторону атома С3. Таким образом, структурную формулу соединения **5a** более правильно отражает написание с делокализованной системой связей в цепи C4.....C2 (схема 9).

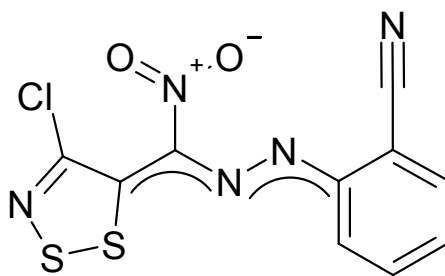
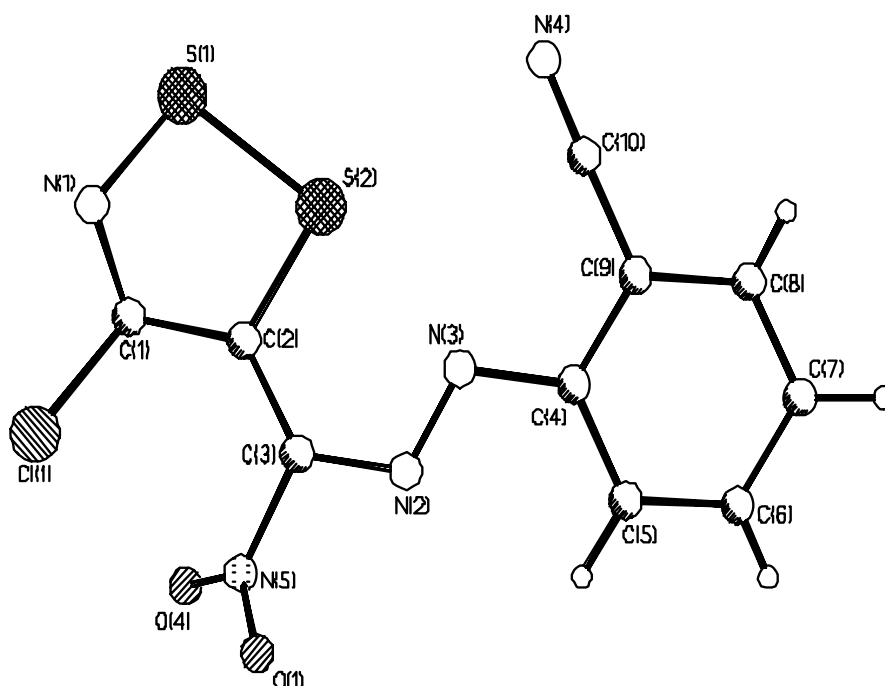


Схема 9

Обращает на себя внимание наличие в молекуле двух сильно укороченных внутримолекулярных контактов S2...N3 (2.443Å) и N5...Cl (3.005Å) против предельно допустимых (3.17Å и 3.23Å соответственно)⁸². Это говорит о том, что между атомами в молекуле имеются специфические аттрактивные взаимодействия. Природа первого взаимодействия имеет явно донорно-акцепторный характер: взаимодействие НЭП атома азота с d-орбиталью атома серы. Второе, более слабое взаимодействие, обусловлено электростатическим притяжением N5 - и Cl - атомов, несущих на себе разноименные заряды. Эти контакты, по-видимому, оказывают стабилизирующее воздействие на конформацию молекулы, в результате чего молекула может сохранять плоское строение остова, как в кристалле, так и в растворе.

Рис. 1 Конфигурация соединения **5a**

Процесс образования азометиленовых производных, по-видимому, включает генерацию соответствующего аниона **A** или **B** под действием основания, который затем присоединяется к электрофильной молекуле соли Аппеля (1), и после 1,4 элиминирования гидразинового протона и аниона хлора от дитиазольного цикла происходит образование азопроизводного 1,2,3- дитиазола. (Схема 10)

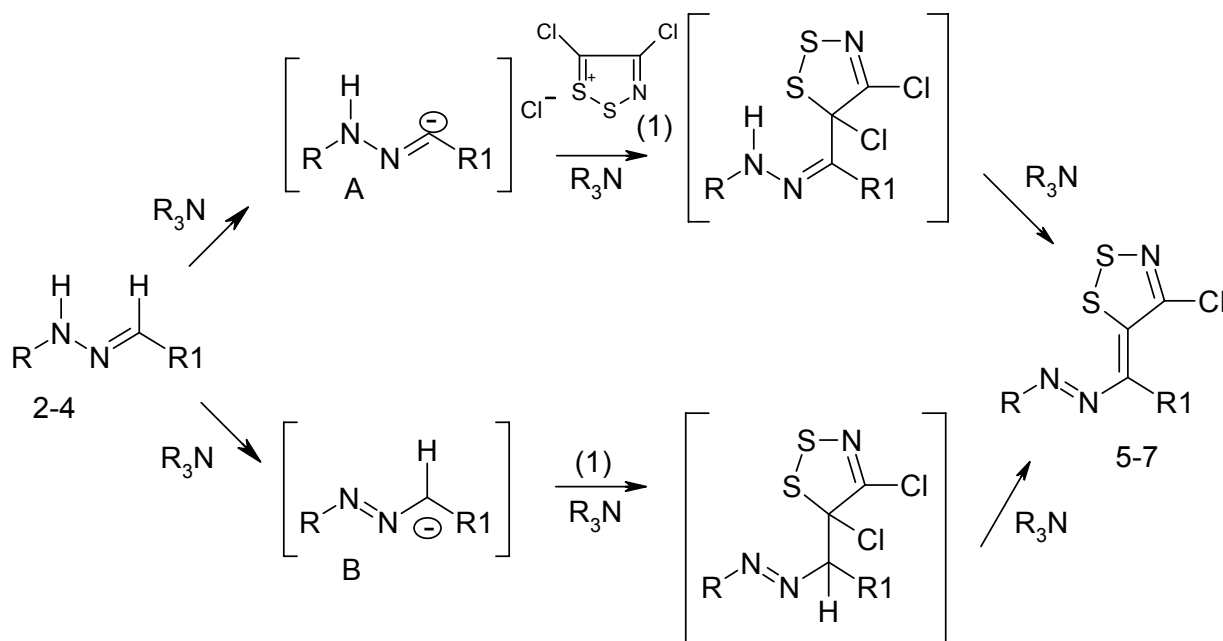


Схема 10

Таким образом, реакция N-монозамещённых гидразонов альдегидов **2-4** с солью Аппеля (**1**) сопровождается отрывом двух протонов от различных атомов N и C и этим процесс радикально отличается от реакций с участием соли Аппеля, описанных в литературе, в которых отрыв двух протонов происходит от одного атома N или C.

Если образование азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола начинается с атаки по углеродному атому субстрата, то реакция соли Аппеля с азиридинами должна начинаться с атаки по атому азота.

1.2. Синтез N-винил 1,2,3-дитиазолов из азиридина и соли Аппеля.

Можно было предположить, что при взаимодействии соли Аппеля **1** с атомом азота азиридинов **8** образуются аддукты **9**, которые после раскрытия трехчленного цикла и отщепления второго протона от атома углерода будет превращаться в N-винил 1,2,3-дитиазолимины **10** (Схема 11).

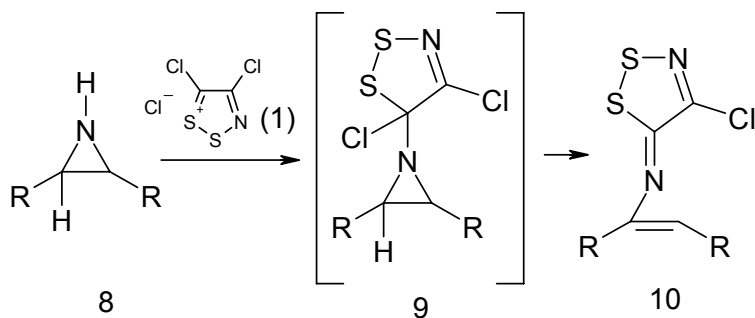


Схема 11

Исследовалось взаимодействие соли Аппеля (1) с производными азиридинкарбоновой кислоты **8a,b** и 2-бензоил-3-фенил-азиридином (**8c**).

Изучалось влияние растворителей, оснований, температуры, порядок добавления реагентов на ход реакции. При проведении реакции в таких растворителях как диоксан, нитрометан, ацетонитрил, нитробензол, образовывалась сложная смесь веществ, выделить из которой дитиазолимины не удавалось. Наилучшим растворителем для проведения реакции оказался хлористый метилен. В качестве оснований исследовались пиридин, DBU, коллидин, триэтиламин, диизопропилэтиламин (основание Хюнига), пиколлин, хинолин. Оказалось, что наилучшие выходы достигаются при использовании двукратного избытка пиридина. Реакцию можно проводить и в отсутствие оснований, при использовании трёхкратного избытка азиридина. Выходы веществ при проведении реакции при комнатной температуре или при охлаждении до 0°C, практически не отличались. Наилучшие результаты получались при добавлении двукратного избытка пиридина к смеси соли Аппеля и азиридина в хлористом метиле.

Оказалось, что при взаимодействии соли Аппеля 1 с эфиром или амидом азиридинкарбоновой кислоты **8a,b** имеющих *транс* – конфигурацию⁸⁰, в хлористом метиле получается один из возможных изомеров **10a,b** с *цис* - расположением протона и сложноэфирной или амидной группы и геминальным расположением протона и бензольного кольца. По-видимому, раскрытие азиридинового цикла и создание двойной связи носит достаточно синхронный характер. Замена хлористого метилена на более полярный растворитель, тетрагидрофуран, не приводит к появлению новых изомеров (Схема 12).

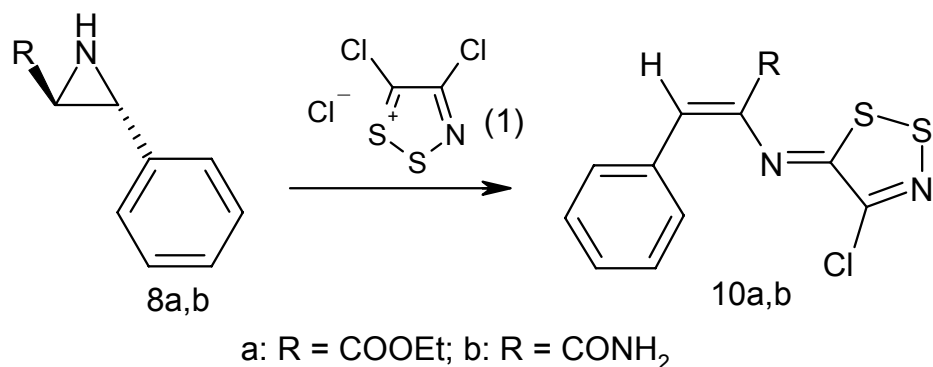


Схема 12

В спектре NOESY дитиазолимина **10a** наблюдались корреляционные пики H/CH₃ (7.08/1.22), H/CH₂ (7.08/4.21) и H_{ortho}/CH (7.61/7.22), подтверждающие *цис* - расположение указанных протона и сложноэфирной группы, а также геминальное расположение протона и бензольного кольца. Также, дополнительным фактом, указывающим на *цис* - расположение является наличие дуплета триплетов в ¹³C NMR со сдвигом 124.15 м.д. и константами J_{C/CH2}/J_{C/CH(Ar)} = 158.64/5.13 Hz. ¹³C NMR спектр дитиазолимина **10b** имеет сигнал дуплета триплетов 141.63 м.д. с константами J_{C/NH2}/J_{C/CH(Ar)} = 156.89/4.88 Hz, что указывает на геминальное расположением протона и бензольного кольца при углероде и цисоидное расположении амидной группы и указанного протона, как и в предыдущей структуре **10a**.

В то же время реакция соли Аппеля **(1)** с азиридином **8c** имеющего также *транс* - конфигурацию⁸², приводит к образованию двух изомерных 1,2,3-дитиазолиминов **10c** и **10d**, которые образуются в результате отрыва протонов из разных положений азиридинового цикла (Схема 13).

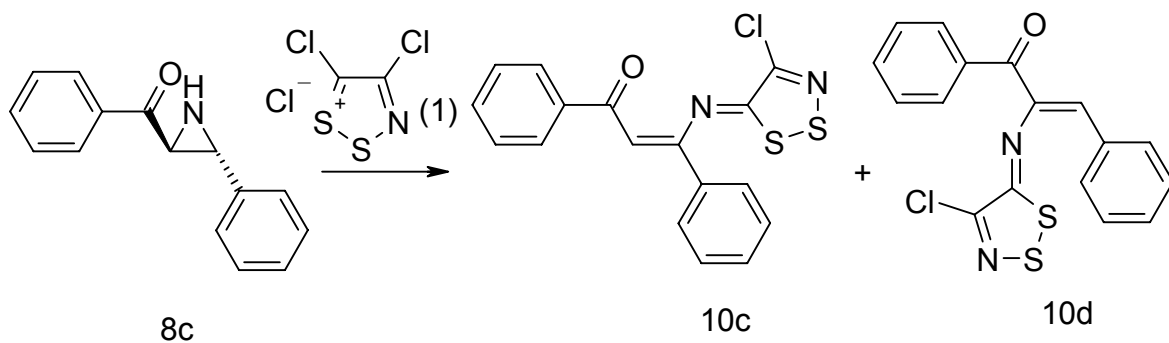


Схема 13

Сигналы в ЯМР спектрах полученных соединений не противоречат структурам **10c** или **10d**, однако не дают возможность сделать выбор между ними.

Положение дитиазолиминного фрагмента определено на основании дальнейших превращений соединения **10d** в тиазолилтетразол **20d** и тиазол **18d**, а продукта **10c** в тиазол **18c** (Схема 22; Схема 26).

Оказалось, что растворитель оказывает существенное влияние на протекание реакции с 2-бензоил-3-фенил-азиридином (**8c**). При добавлении пиридина к смеси азиридина **8c** и соли Аппеля (**1**), в хлористом метиле образуются смесь изомеров с общим выходом 80% и с соотношением иминов **10c** и **10d** равным 1:9 соответственно. В то же время, при проведении реакции в тех же условиях в более полярном растворителе – тетрагидрофуране, соотношение иминов меняется на противоположное и становится равным 8:2.

По-видимому, реакция в аддукте **9** начинается с отрыва атома хлора и наведения частичного положительного заряда на обоих углеродных атомах азиридинового цикла. Последующее отщепление протона более вероятно от углеродного атома, находящегося в α -положении к карбонильной группе, что должно приводить к образованию одного изомера. Однако когда заместителем R является бензоильная группа, создаются стерические препятствия для образования более вероятного продукта **10d** и поэтому в отличие от азиридинов **8a,b** может образовываться также продукт **10c**. Влияние растворителя на реакцию можно, по-видимому, объяснить тем, что полярный растворитель лучше сольватирует промежуточное соединение **A**, чем соединение **B**, и поэтому в полярном растворителе больше получается изомера **10c**, чем **10d**. (Схема 14).

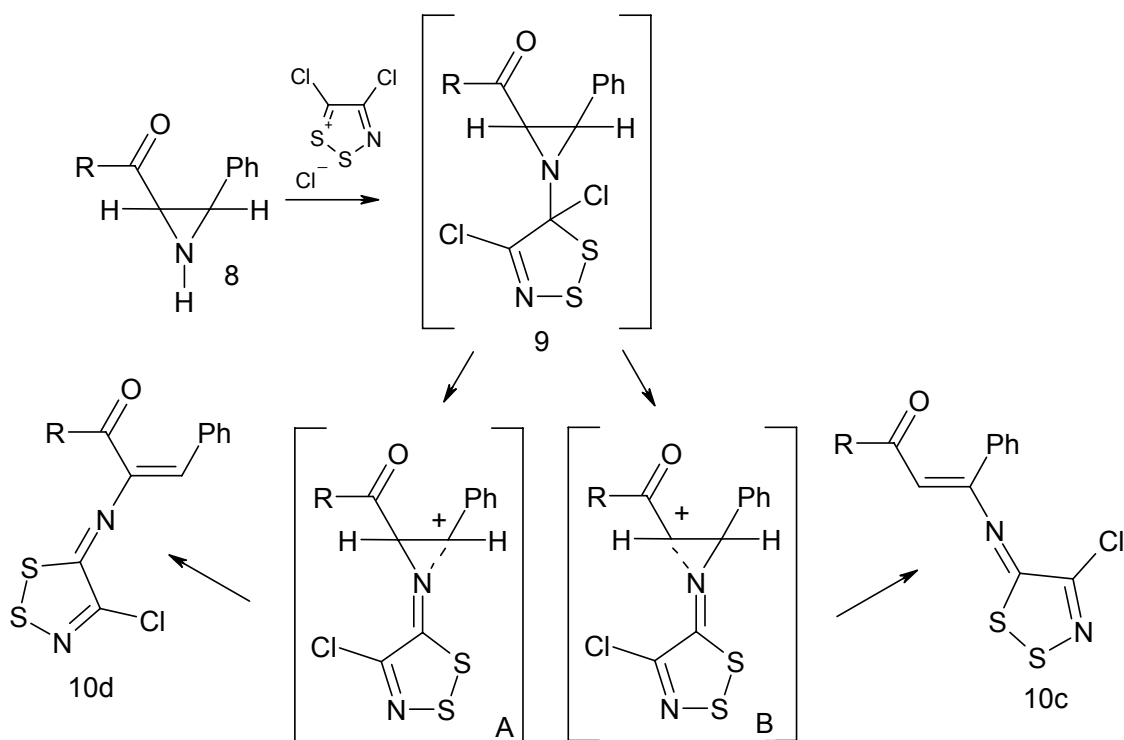


Схема 14

Таким образом, предложенный нами подход позволяет синтезировать из азиридина ранее не известные производные 1,2,3-дитиазола. При этом, как и в случае с гидрозами, в процессе взаимодействия соли Аппеля с азиридинами происходит отщепление протонов от двух разных атомов субстрата.

2. Исследование реакционной способности 1,2,3-дитиазолов

2.1. Превращения азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола

В ряде случаев изучалась реакционная способность полученных азометиленовых производных 1,2,3-дитиазола. При этом особое внимание уделялось продуктам с вицинально расположенными заместителями, что позволяло вовлекать последние в формирование гетероциклических структур.

Установлено, что при термоллизе соединения **5f**, содержащего азидную группу в *орто*-положении относительно азогруппы, получается с хорошим выходом ранее не описанный бензотриазол **11**, содержащий 1,2,3-дитиазольный фрагмент (Схема 15). При кипячении дитиазола **5f** в ксилоле в течении 50 часов соединение **11** образовывалось с выходом 98%, при нагревании дитиазола до 250 – 300°C в расплаве реакция существенно ускорялась (до 10-15 минут), но выход продукта **11** значительно снижался (~20%).

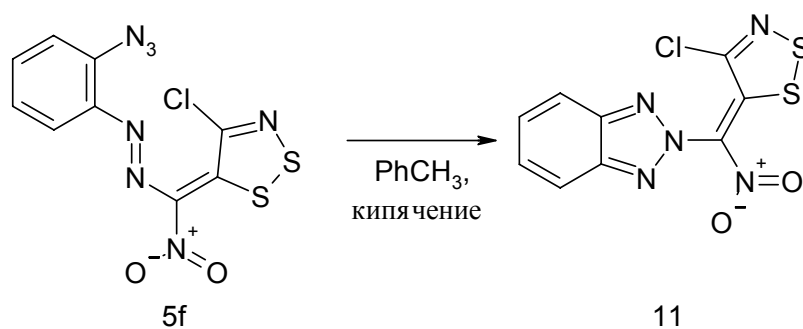


Схема 15

При непродолжительном кипячении азопроизводного **5a** в диметилформамиде образуется триазол **12**. Возможная схема этой необычной реакции включает в себя взаимодействие соединения **5a** с диметиламином, образующимся из диметилформамида при его нагревании (Схема 16).

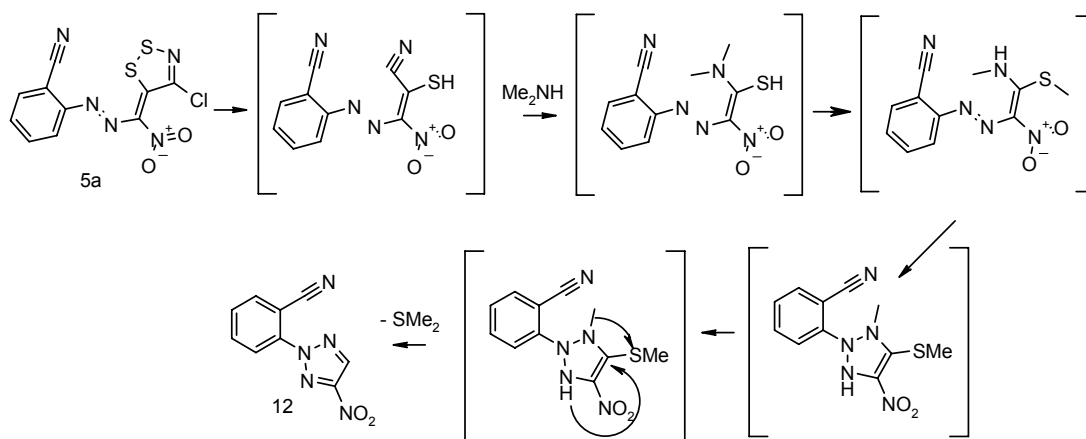
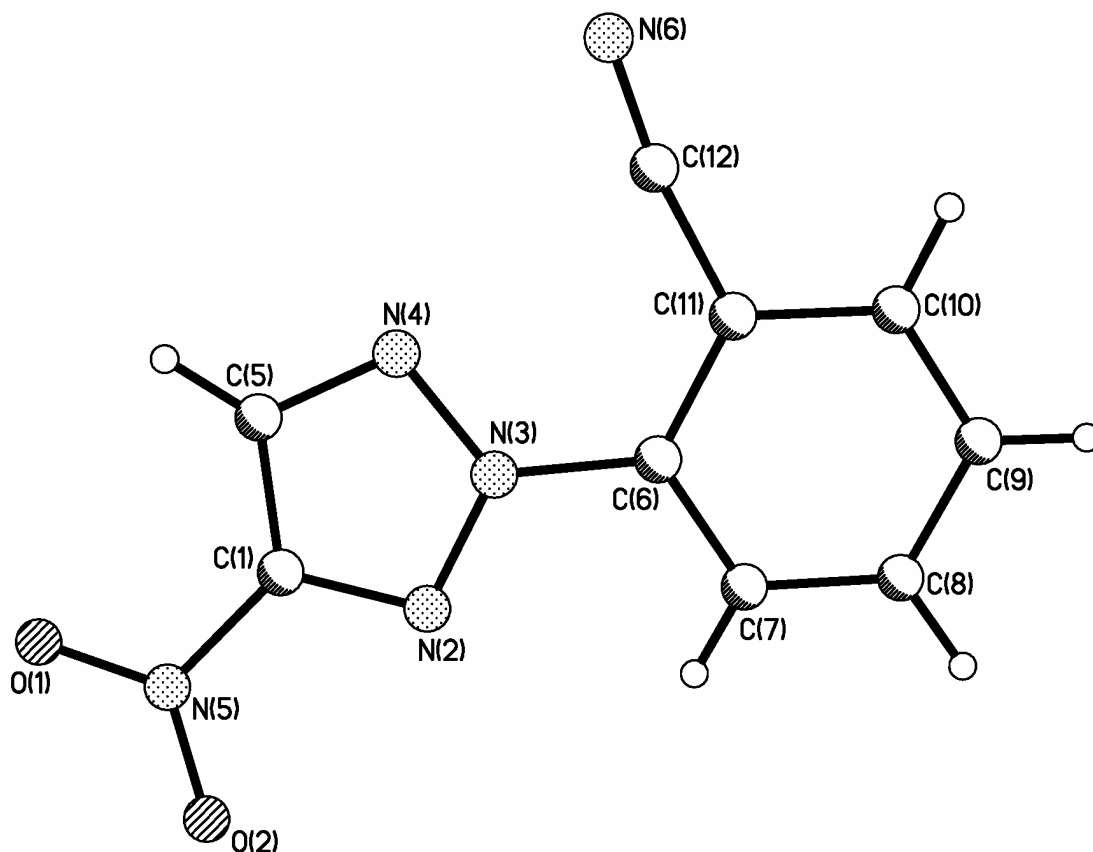


Схема 16

Структура соединения **12** доказана на основании рентгеноструктурного анализа (Рис 2). Оказалось, что молекула, за исключением нитрогруппы, практически плоская. Угол разворота нитрогруппы по отношению к плоскости остальных атомов молекулы составляет 60° . Между электронными системами триазольного цикла и бензола, по-видимому, имеет место π -сопряжение. На этот факт указывает укороченная связь N(3)-C(6) (1.419\AA) по сравнению со связью C(1)-N(5) (1.441\AA)

Рис. 2 Конфигурация соединения **12**.

Ранее в литературе было описано взаимодействие аминов с 1,2,3-дитиазольным циклом, которое сопровождалось раскрытием цикла и образованием продуктов линейного строения. Мы предположили, что при использовании диамина может произойти внутримолекулярная реакция циклизации, которая приведет к созданию гетероциклической структуры. И действительно, при взаимодействии азопроизводных **5a,d** с этилендиамином получились ранее не описанные дигидроимидазолы **13a,b** (Схема 17).

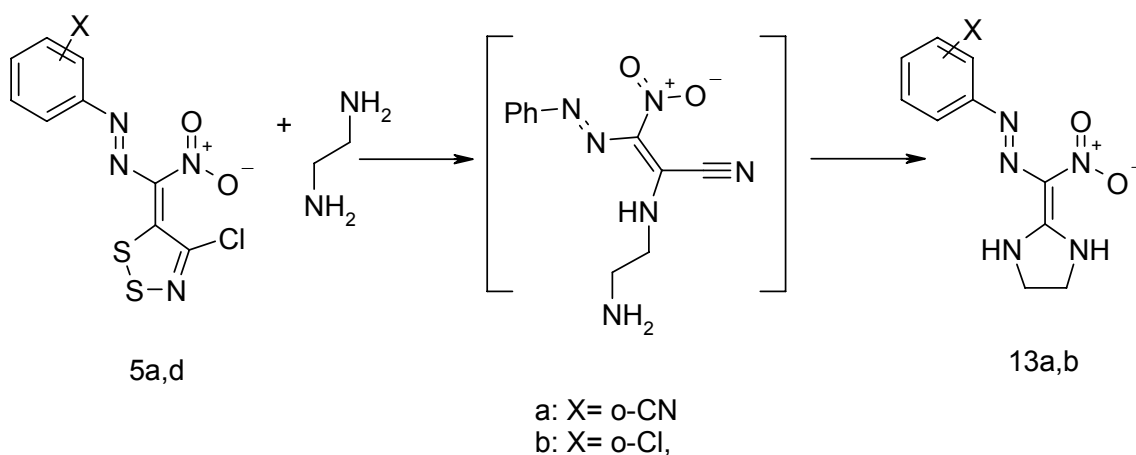


Схема 17

В ^1H ЯМР спектре дигидроимидазолов **13** присутствуют сигналы протонов бензольного кольца, уширенный синглет протонов при алифатических атомах углерода дигидроимидазольного фрагмента и сигналы протонов при атомах азота дигидроимидазольного кольца – синглеты 9.6 – 9.8 м.д. В масс-спектре дигидроимидазолов **13** наблюдался пик молекулярного иона и также фрагментация молекулы, сопровождающаяся отщеплением нитро- группы и расщеплением дигидроимидазольного цикла.

Нами исследовалась возможность создания новых производных 1,3-тиазола из полученных дитиазолиминов **10a-d**. Как известно на основе тиазолов получают разнообразные биологически активные соединения.

2.2. Превращения N -винил 1,2,3-дитиазолов

Ранее было показано, что нагревание дитиазолимина **14**, соединенного с бензольным кольцом, приводит к образованию 2-цианобензотиазола (**15**) (Схема 18)^{18,55}.

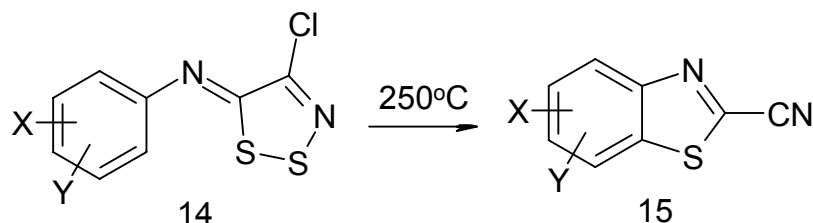


Схема 18

В полученных же нами соединениях дитиазолиминный фрагмент сопряжен с двойной связью и протекание аналогичного процесса не было очевидным. Кроме того, превращения таких структур под действием нуклеофилов или нагревания ранее не исследовались. Оказалось, что при кипячении дитиазолиминов **10a,b,d** в толуоле в присутствии триэтиламина образуется 4-бензоил-5-фенил-2-циано-1,3-тиазолы **16a,b,d** (схема 19). Реакция идет и без триэтиламина, но с меньшим выходом и в течение большого времени.

Изучалось влияние других растворителей на протекание реакции. Оказалось, что при кипячении дитиазолиминов в бензоле время реакции увеличивается, а в ксилоле выход продукта и время реакции оставались таким же, как и толуоле. При нагревании в хинолине образовывалась сложная смесь продуктов, выделить из которой цианотиазол не удалось. Использование таких оснований как пиридин, коллидин, DBU, пиколлин, диизопропилэтиламин (основание Хюнига), резко понижало выход реакции или вообще не приводило к образованию тиазола. Проведение реакции в расплаве при температуре 250-300°C ускоряло реакцию, которая стала проходить за 10-15 минут, но выходы продукта при этом резко снижались (до 10%).

Структура соединений доказывалась на основании ЯМР спектров и элементного анализа. Наличие пика молекулярного иона в масс-спектрах, полосы поглощения в ИК спектре $2200-2300\text{см}^{-1}$ соответствующей валентным колебаниям нитрильной группы, позволило нам идентифицировать продукты реакции, как цианотиазолы.

Возможная схема реакции включает в себя на первом этапе атаку электронами двойной связи атома серы и разрыв дисульфидной связи. После отрыва протона от образующегося дигидротиазола, а затем атомов серы и хлора образуется тиазол. Атом серы в дисульфидном фрагменте в соединениях **10a,b,d** атакуется электронами двойной связи, а не электронами ароматического кольца, как в соединении **14** и поэтому циклизация происходит при более низкой температуре (Схема 19).

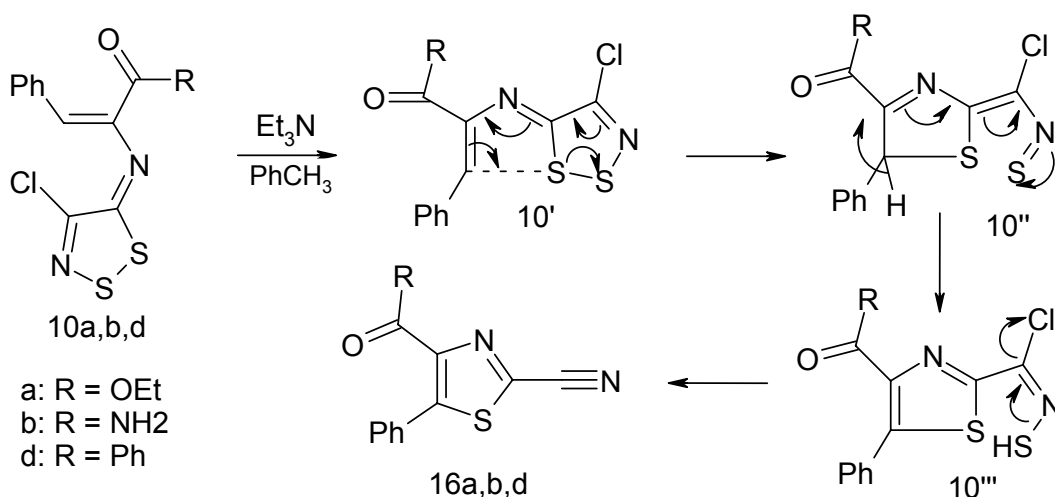


Схема 19

При нагревании дитиазолимина **10d** в толуоле в присутствии воды не происходит образования амидной группы, а выделяется лишь цианотиазол **16d**. В то же время, если эту реакцию проводить с дитиазоимином в присутствии воды и триэтиламина, то образуются тиазолы **17a-d**, содержащие амидную группу (Схема 20). В связи с тем, что цианотиазол **10d** при нагревании в толуоле в присутствии воды и триэтиламина превращается в соединение **17d**, образование амидной группы при нагревании дитиазоиминов в присутствии воды и триэтиламина в толуоле может, по-видимому, происходить, как на стадии промежуточных продуктов, например соединения **10'''** (схема 19), так и из нитрильной группы.

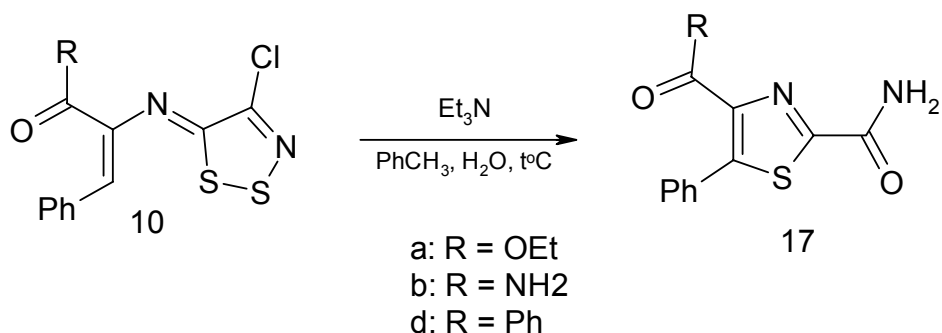


Схема 20

При взаимодействии дитиазолов **10a-d** в тетрагидрофуране с аммиаком или аминоэтанолом получается тиазолы, содержащие амидные группы **17a,b,d,d'** (Схема 21)

При проведении этой реакции в таких растворителях, как диоксан, эфир, метанол, выделить тиазоламины **17**, **17d'** не удалось. Такое сильное влияние растворителя указывает на сложный, многостадийный характер протекания процесса.

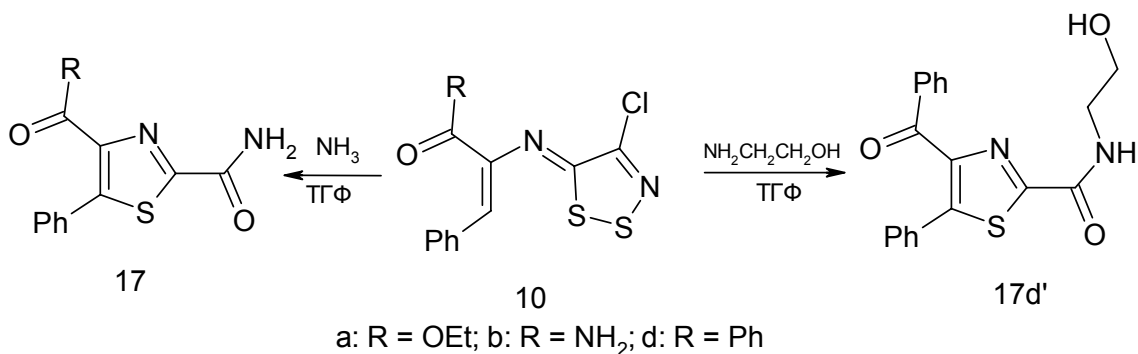


Схема 21

При использовании этилендиамина реакция сопровождается внутримолекулярной циклизацией, которая приводит к образованию дигидроимидазолиптиазолов **18c,d** (Схема 22).

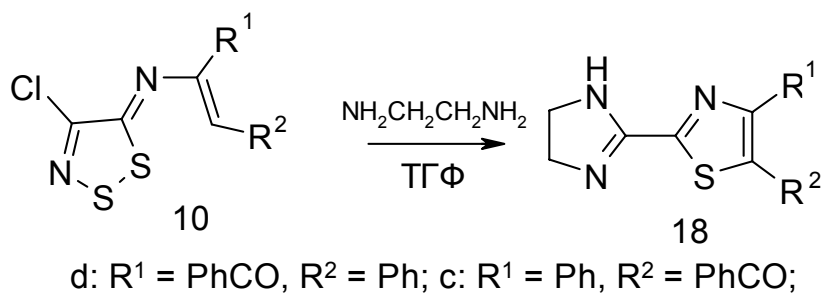


Схема 22

В ¹H ЯМР спектрах дигидроимидазолиптиазолов **18** присутствует мультиплет сигналов протонов двух бензольных колец 7.2 - 7.9 м.д. и уширенный синглет 3.7 – 3.9 м.д. соответствующий четырём протонам дигидроимидазольного цикла. В ¹³C ЯМР спектре присутствуют сигнал двух насыщенных атомов углеродов дигидроимидазольного фрагмента 45.9 м.д., сигналы атомов углерода ароматической системы и тиазольного цикла и также пик в области 189 м.д., соответствующий атому углерода карбонильной группы.

Реакции проходят в мягких условиях при комнатной температуре. По-видимому, на первом этапе под действием аминов происходит расщепление дитиазольного цикла, далее после присоединения второй молекулы амина образуются ключевой енаминный фрагмент, который и обуславливает гладкую циклизацию в дигидротиазольный цикл. После отщепления протона и перегруппировки с участием аминогруппы образуются амидины, превращающиеся под действием воды в амидные группы или в случае использования этилендиамина в дигидроимидазольный цикл (Схема 23).

Следует отметить, что ранее было показано, что при взаимодействии иминодитиазолов, не имеющих рядом заместителей, с аминами не образуются гетероциклические соединения, а получают только продукты расщепления дитиазольного цикла.

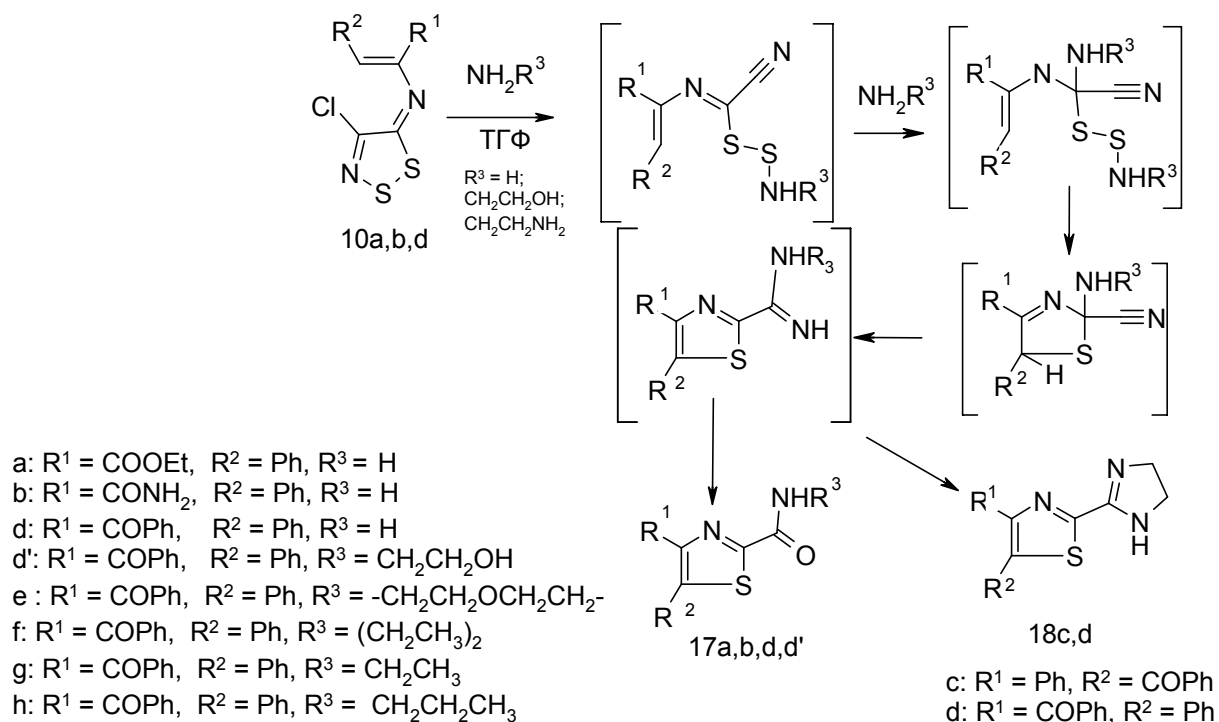


Схема 23

Как отмечалось выше, при термоллизе дитиазолиминов в толуоле в присутствии воды и триэтиламина амидная группа, может образовываться из промежуточных продуктов. Представлялось интересным исследовать возможность превращения функциональных групп промежуточных продуктов в тиаамидную группу под действием реагента Лоуссена (Lw). Ранее взаимодействие 1,2,3-дитиазолов с реагентом Лоуссена не исследовалось.

Оказалось, что кипячение дитиазолимина **10d** с реагентом Лоуссена в толуоле без добавления воды и триэтиламина в течении четырех часов приводит к образованию тиазола **19**, содержащего тиаамидную группу (Схема 24).

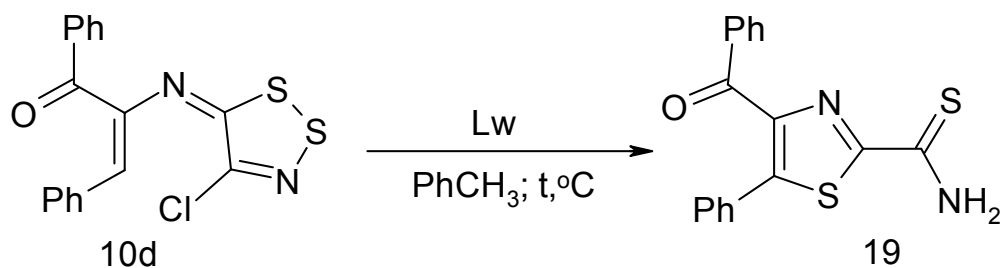


Схема 24

Исходя из того, что при термоллизе дитиазолов без триэтиламина и воды реакция заканчивается в течение 30 часов и получается только нитрильная группа, тиаамидный фрагмент, по-видимому, получается на стадии взаимодействия реагента Лоуссена с промежуточными продуктами реакции, например с соединением **10d'''** (Схема 25).

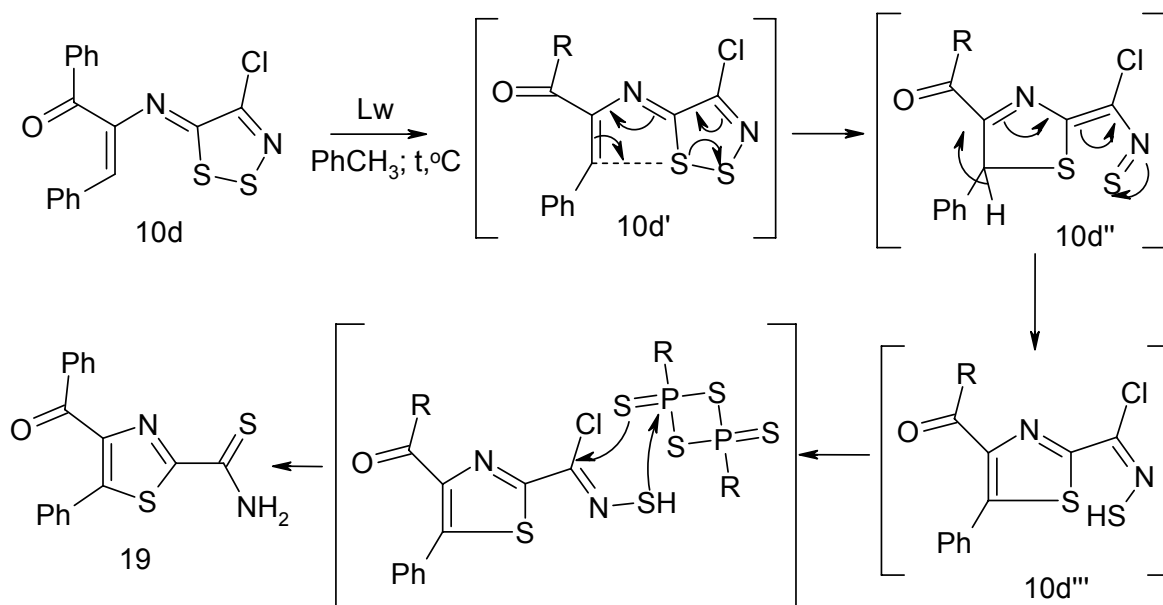


Схема 25

В связи с тем, что 1,2,3-дитиазольный цикл является малоароматичным, представлялось целесообразным исследовать взаимодействие иминного фрагмента дитиазольного цикла, активированного атомом хлора с азидами в условиях высокого давления, которое, как известно, значительно ускоряет реакции циклоприсоединения. Ранее такого типа реакции с дитиазолиминами не изучались.

Нами исследовалось влияние давления (1÷15 КБар), растворителей (бензол,

хлористый метилен, диоксан, ацетонитрил) и температуры реакции (20÷125°C) на протекание процесса циклоприсоединения. В таблице 1 приведены условия проведения реакций и выходы тетразолов.

Таблица 1. Зависимость выходов тиазолилтетразола от условий проведения реакции .

Условия реакции	Растворители			
	Бензол	Хлористый метилен	диоксан	ацетонитрил
1 КБар, 50°C	0	0	0	0
1 КБар, 100°C	0		0	0
3 КБар, 125°C	0	0	0	0
5 КБар, 110°C	0	0	0	0
7 КБар, 75°C	0	0	0	35
10 КБар, 110°C	0	0	0	65
15 КБар, 100°C	0	0	0	62

Из таблицы видно, что тетразолы **20a,d** с хорошими выходами можно получить из дитиазолиминов **10a,d** при нагревании их растворов в ацетонитриле с этилазидоацетатом при давлении 10 КБар и температуре 110°C.

В результате реакции образуется один из возможных изомеров, содержащий заместитель в 1 положении тетразольного цикла (Схема 26).

В ¹H ЯМР спектре тетразолов присутствуют наряду с мультиплетами сигналов протонов бензольных колец, синглет двух протонов при метилацетатном заместителе, и синглет трёх протонов метильных групп. Пик молекулярного иона в масс-спектре, и характерные пики с массой [M]⁺-N₃CH₂COOMe подтверждают структуру тетразола.

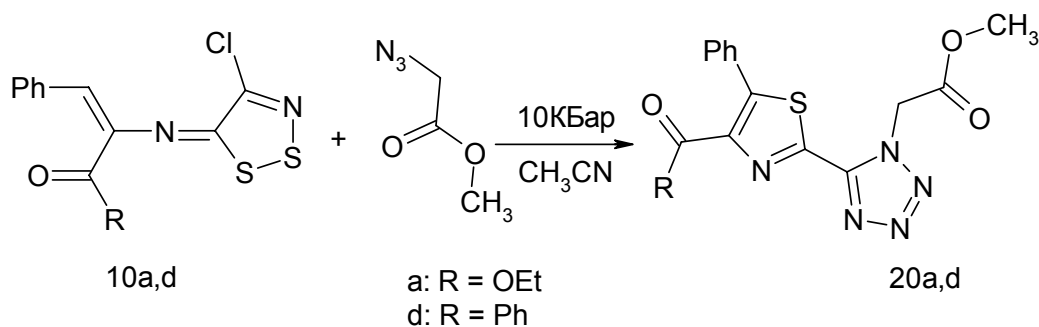


Схема 26

Структура соединения **20d** доказывалась также и на основании данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 3)

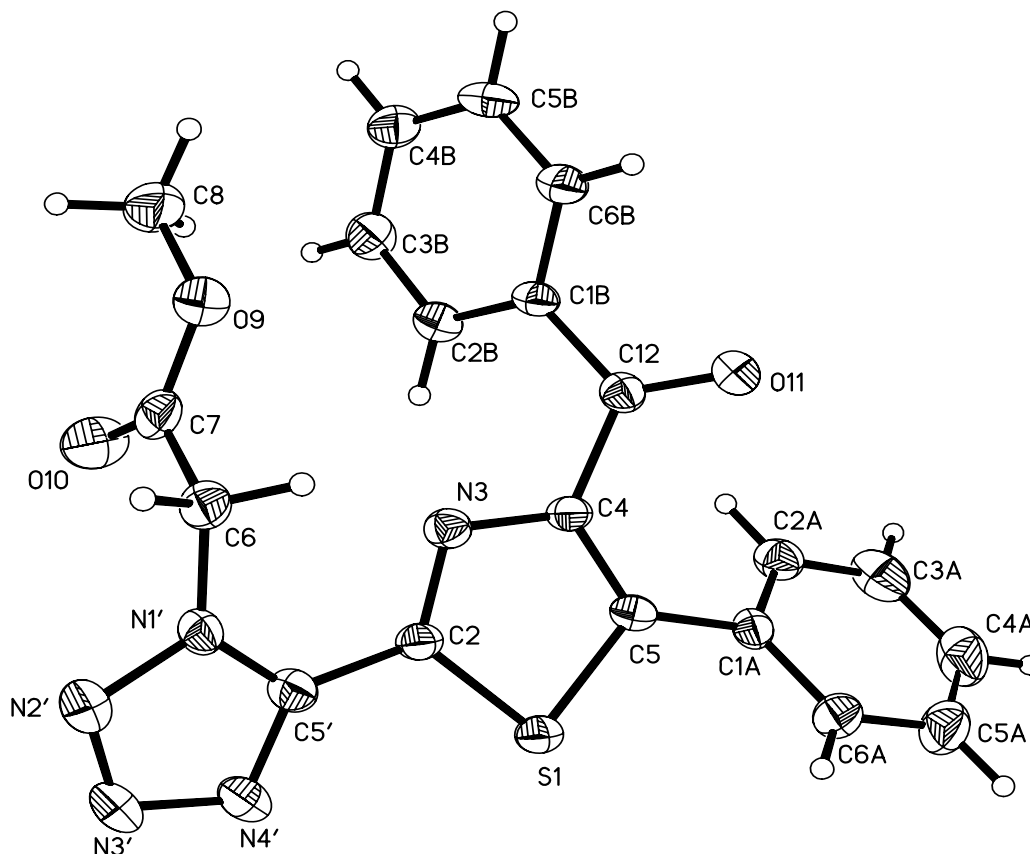


Рис 3 Конфигурация соединения **20d**

В соединении **20d** тетразольный и тиазольный циклы плоские и развернуты относительно друг друга на 20° . В тетразольном фрагменте карбоэтоксиметильная группа находится в *орто*- положении относительно тиазольного заместителя. Основные длины связей (\AA), и валентные ($^\circ$) углы в гетероциклической системе следующие: S1-C5=1.728(3), S1-C2=1.725(4), C2-N3=1.294(4), N3-C4=1.369(4), C4-C5=1.364, C5'-N1'=1.330, N1'-N2'=1.343, N2'-N3'=1.295, N3'-N4'=1.360, N4'-C5'=1.319, C2-S1-C5=89.2, N3-C2-S1=115.2, C2-N3-C4=110.5, N3-C4-C5=116.3, C4-C5-S1=108.8, N4'-C5'-N1'=109.1, C5'-N1'-N2'=108.7, N1'-N2'-N3'=105.9, N2'-N3'-N4'=111.4, N3'-N4'-C5'=104.9 (точность определения длин связей не хуже чем 0.005\AA и углов - 0.3°). Из приведенных данных

следует, что в тетразольном цикле двойные связи преимущественно локализованы в положениях $C5'=N4'$ и $N2'=N3'$, а в тиазол-2-оновом цикле связи делокализованы по кольцу. Между электронными системами гетероциклов, по-видимому, имеет место π -сопряжение. На этот факт указывает укороченная связь $C2-C5'$ (1.443) по сравнению со связью $C5-C1A$ (1.463 Å) а также с ординарной $C_{sp2} - C_{sp2}$ – связью (1.478 Å)⁸². Такому взаимодействию благоприятствует сравнительно небольшой относительный разворот тетразольного и тиазольного фрагментов. Ориентация заместителей у гетероциклов следующая: плоская карбоэтоксиметильная группа почти перпендикулярна плоскости тетразола (84.47°), бензольное кольцо, карбонильная и бензоильная группы составляют с плоскостью тиазола углы 43.1° , 40.37° и 63.06° соответственно.

Отметим, что среди данных CCDC⁸³ нет соединений со структурным фрагментом тетразол - тиазол, аналогичным молекуле **20d**, однако строение каждого гетероцикла практически такое же как у ди- и три- производных тетразола и тиазола соответственно. Так, например, геометрические параметры тетразольного цикла в молекуле **1** с точностью до экспериментальной погрешности совпадают с таковыми в 5,5-битетразоле⁸⁴, а тиазольный фрагмент с бензольным и бензоильным заместителями по геометрическим параметрам сходен с аналогичным фрагментом в молекуле 2-(4-диметиламинофенил)-5-(4-метоксибензоил)-4-(4-метоксифенил) тиазола⁸⁵.

В тех же условиях, что и для этилазидаоацетата гладко протекает реакция образования тетразола **21** при взаимодействии 1,2,3-дитиазолимина **10d** с триметилсилилазидом. (Схема 27).

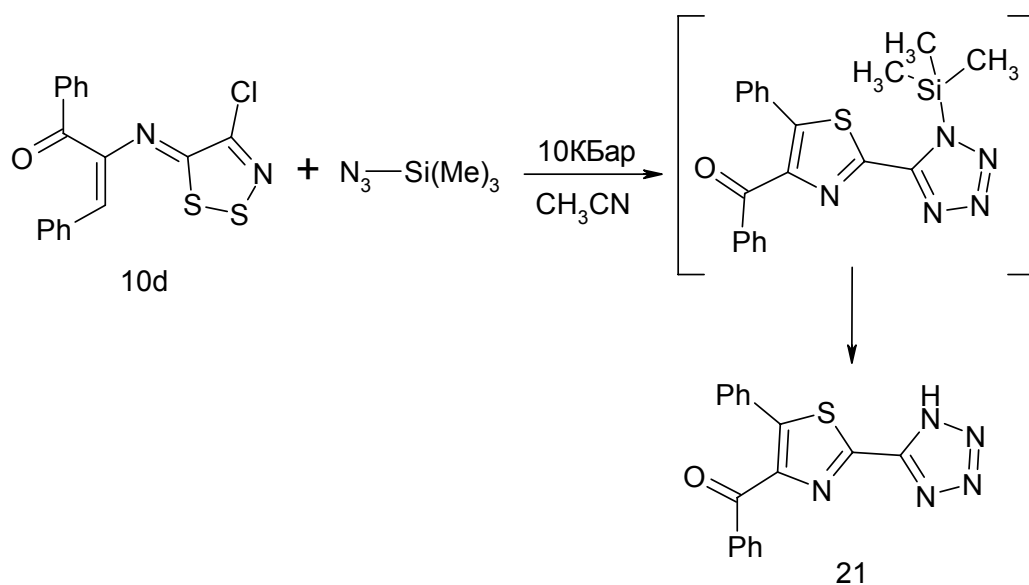


Схема 27

По-видимому, в реакции с азидами вступает иминный фрагмент цикла, а не нитрильная группа, которая могла образоваться при термоллизе дитиазолиминов, т.к. наши попытки превратить нитрильную группу в соединении **16d** под действием органических азидов в тетразольный цикл при высоком давлении (10КБар) оказались безуспешными (Схема 28).

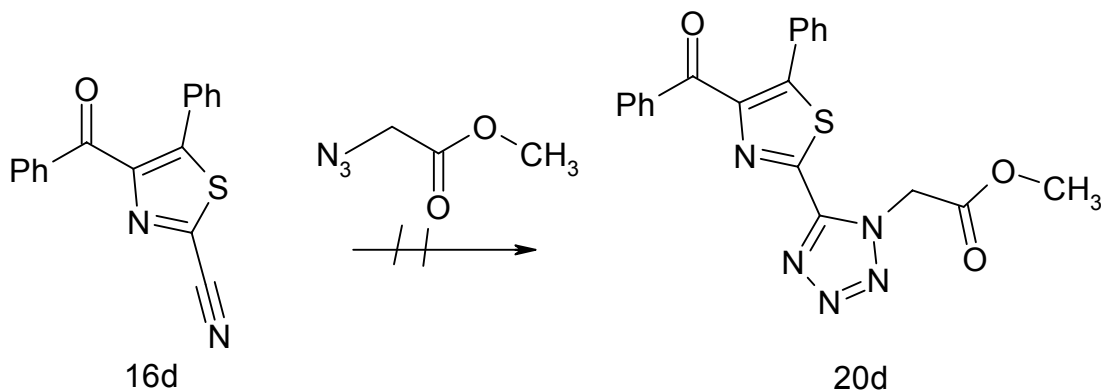


Схема 28

Таким образом, возможная схема реакции, включает в себя взаимодействие азидогруппы с иминным фрагментом дитиазола, а затем, после перегруппировок и отщепления хлористого водорода и серы, образуется тиазольный фрагмент, соединенный с тетразольным циклом (Схема 29).

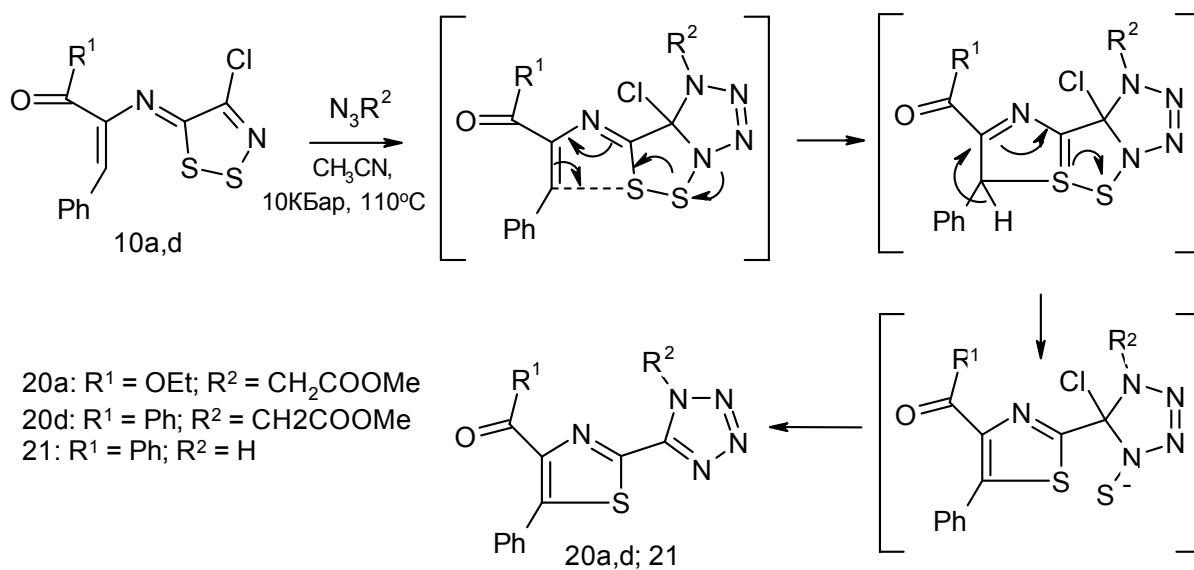


Схема 29

По-видимому, дибутилоксид олова участвует в образовании промежуточного комплекса с дитиазольным циклом и азидом, что способствует протеканию реакции

циклоприсоединения.

Таким образом, нами предложен способ получения новых производных тиазола. Нужно отметить, что использование для синтеза таких тиазолов литературных методов, например реакции Ганча, проблематично из-за того, что синтез большинства необходимых для этих реакций тиоамидов не описан и является довольно сложной задачей. Следует также отметить, что реакции с участием азидов можно также рассматривать и как новый подход к синтезу производных тетразола.

Исследовалась возможность модификации полученных тиазолов. Взаимодействие сложноэфирной группы в тетразолилтазоле **20d** с аммиаком приводит к образованию амида **22**, а после гидролиза сложноэфирной группы в щелочных условиях получается карбоксильная группа **23** (Схема 31).

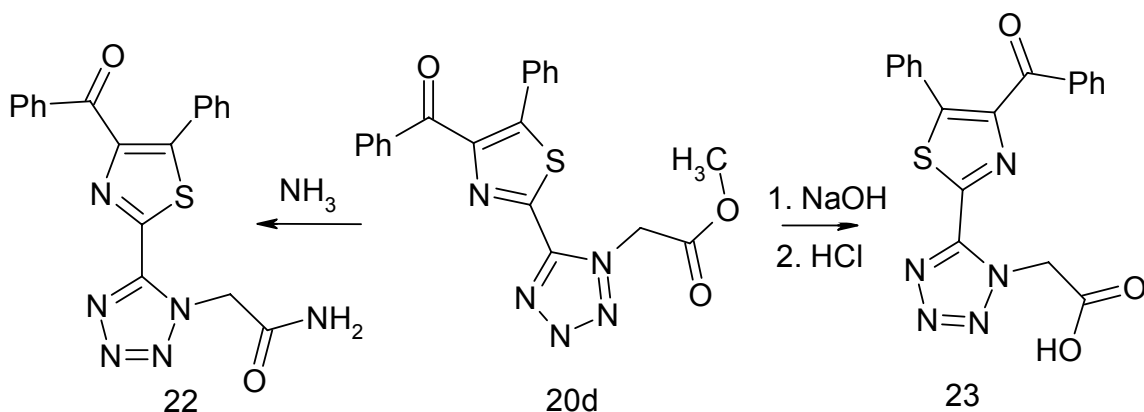


Схема 31

Как известно на основе нитрильной группы могут быть получены разнообразные гетероциклические соединения. В настоящей работе изучалось превращение нитрильной группы в 1,2,4-оксадиазольный цикл. При взаимодействии тиазола **16d** с гидроксиламином получили амидоксим **16e**, который под действием ангидрида трифторуксусной кислоты превратили в соответствующий 1,2,4-оксадиазол **16f** (Схема 32).

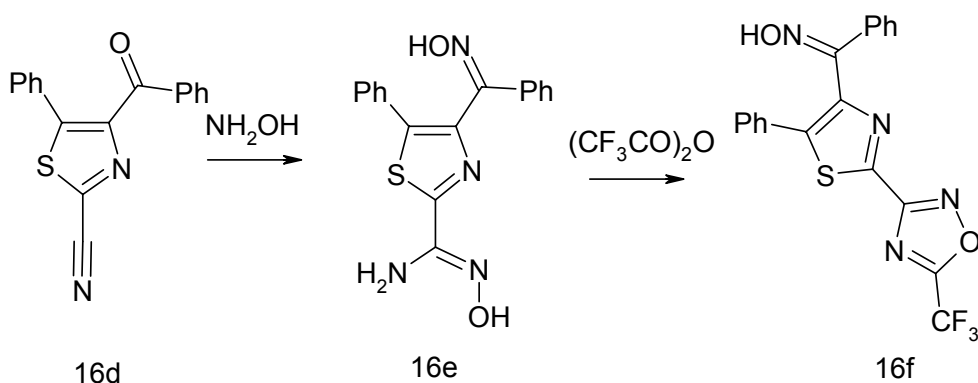


Схема 32

Реакция тиазола **19** с бромацетофеноном **24** привела к образованию дитиазола **25**. (Схема 33).

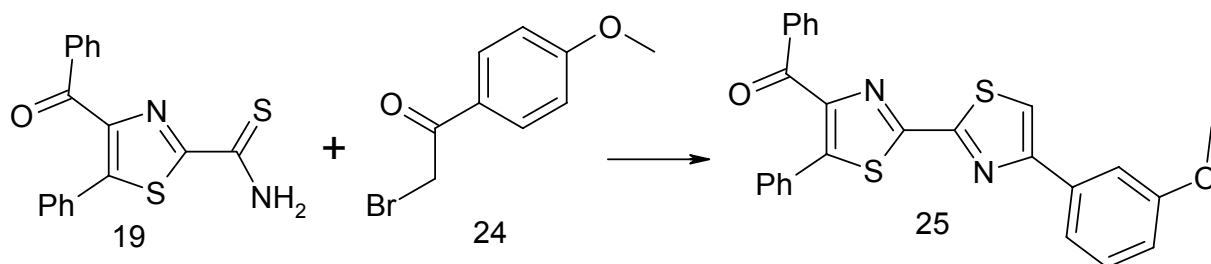


Схема 33

Образцы полученных в данной работе соединений были исследованы на противовирусную активность. Испытания проведённые в Институте Ветеринарной Вирусологии г. Покров, показали, что 2-(4-хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамино)-3-фенилакриламид (**10b**) проявил противовирусную активность против вирусов группы оспы; [2-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-4-фенил-5-тиазолил]фенилметанон (**18c**) обладает выраженной антибактериальной активностью по отношению к микроорганизмам *Listeria monocytogenes* – возбудителям листериоза, и по отношению к микроорганизмам *Bacillus anthracis* – возбудителям сибирской язвы.

Глава III Экспериментальная часть

Синтез в условиях высокого давления проводили на установке типа цилиндр поршень (Рис. 4). Исходные соединения помещали в тefлоновую ампулу 3 объемом 1,5 см³. Ампулу вставляли в цилиндр высокого давления 2 и уплотняли резиновой 4, тefлоновой 5, и стальной 6 прокладками. Давление создавалось при помощи 50 – тонного гидравлического пресса 1. Усилие от пресса к ампуле передавалось штоком 7. Температура поддерживалась электропечью 8, снабжённой теплоизоляционными асбоцементными прокладками 9, хром - копелевой термопарой 10 и потенциометром ЭПВ-10⁸⁶.

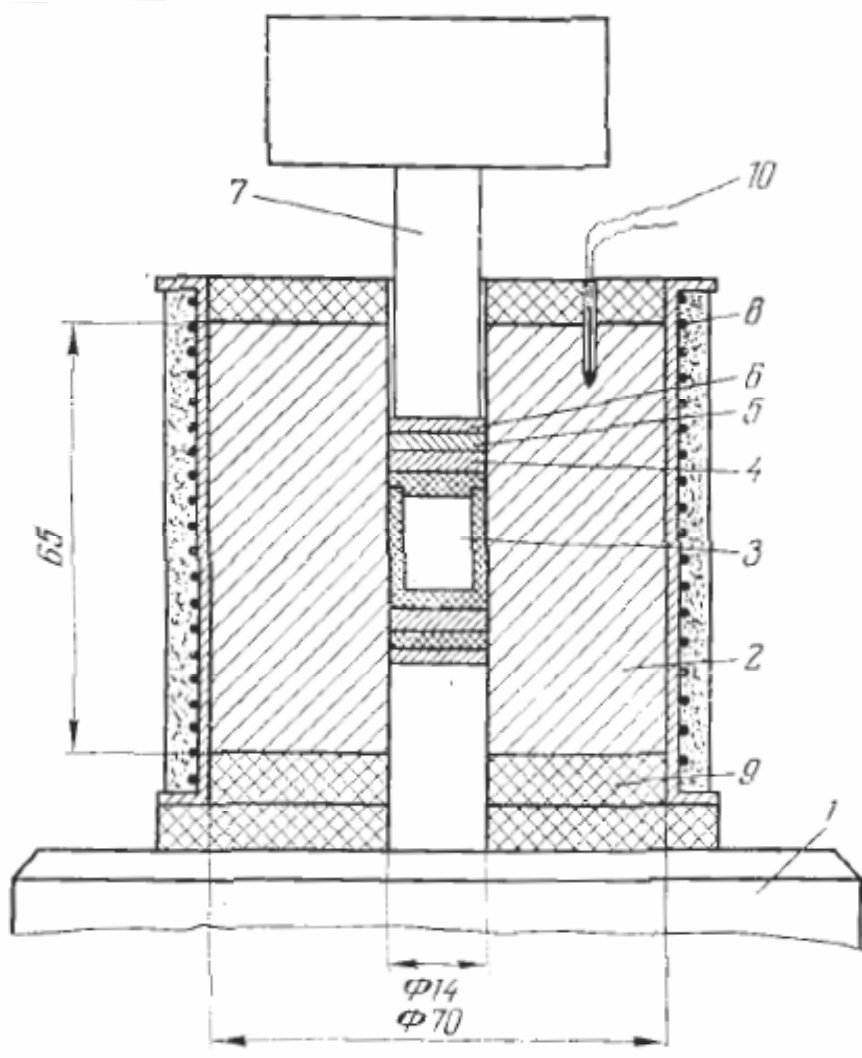


Рис. 4

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C зарегистрированы на приборах «Bruker WM-200» (200 МГц)

и «Bruker WM-250» (250 МГц) в DMSO-d₆ и CDCl₃ относительно ГМДС. Масс-спектры записаны на приборе «Varian MAT CN-6» с прямым вводом образца в ионный источник, энергией ионизации 70 эВ и ускоряющим напряжением 1.75 кВ. Температуры плавления измерены на нагревательном столике «Boetius». Анализ всех реакционных смесей и контроль чистоты выделенных продуктов проведены методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, система AcOEt-гексан

ИК-спектры регистрировали на приборе “Specord M-80”

Общий метод получения дитиазолов **5a-f**

Пиридин (0.01 моль, 0.8 мл) добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси фенилгидразона нитроформальдегида **2a-f** (0.005 моль) и соли Аппеля **1** (0.005 моль) в хлористом метиле (25 мл). После добавления всего количества пиридина, реакционная масса перемешивалась в течение 45-60 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метиле – петролейный эфир в качестве элюента).

2-{[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-азо}-бензонитрил (**5a**).

Пиридин (0.01 моль, 0.8 мл) добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г фенилгидразона нитроформальдегида **2a** (0.0052 моль) и 1.1 г соли Аппеля **1** (0.0053 моль) в хлористом метиле (25 мл). После добавления всего количества пиридина, реакционную массу перемешивали в течение 45 минут. Продукт выделяли из реакционной флеш-хроматографией (силикагель, смесь хлористый метиле – петролейный эфир с соотношением 2:5 в качестве элюента). Выход 1.05 г (60%), Тпл = 193-4°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр, m/z : 326 [M]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 7.55 (т, 1H, H_{аром}, J=7.5), 7.70 (т, 1H, H_{аром}, J=7.5), 7.85 (д, 1H, H_{аром}, J = 7.3), 8.15 (д, 1H, H_{аром}, J = 7.7).

Вычислено для C₁₀H₄ClN₅O₂S₂ (%): C, 36.87; H, 1.24; Cl, 10.88; N, 21.50; S, 19.69. Найдено: C, 36.91; H, 1.27; Cl, 10.91; N, 21.57; S, 19.75.

[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-(2-фторфенил)-дiazен (**5b**):

Пиридин (0.012 моль, 0.96 мл) добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г фенилгидразона нитроформальдегида **2b** (0.0054 моль) и 1.14 г соли Аппеля **1** (0.0054 моль) в хлористом метиле (25 мл). После добавления всего

количества пиридина, реакционную массу перемешивали в течение 40 минут. Продукт выделяли из реакционной массы флеш-хроматографией (силикагель, смесь хлористый метилен – петролейный эфир с соотношением 1:3 в качестве элюента). Выход 0.515 г (30%), $T_{пл} = 170–171^{\circ}\text{C}$ (из хлористого метилена).

Масс-спектр, m/z : 319 $[M]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.45 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=7.5$), 7.55 (м, 2H, $N_{аром}$), 7.90 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=7.3$).

Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (%): C, 33.91; H, 1.26; Cl, 11.12; N, 17.58; S, 20.12. Найдено: C, 33.87; H, 1.25; Cl, 11.10; N, 17.57; S, 20.19.

[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-(2-нитрофенил)-диазен (5c).

Пиридин (0.0094 моль) 0.76 мл добавили по каплям в течении 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г фенилгидразона нитроформальдегида **2c** (0.0047 моль) и 0.98 г соли Аппеля **1** (0.0047 моль) в хлористом метилена (25 мл). После добавления всего количества пиридина, реакционную массу перемешивали в течение 50 минут. Продукт выделяли из реакционной массы флеш-хроматографией (силикагель, смесь хлористый метилен – петролейный эфир с соотношением 1:2 в качестве элюента). Выход 0.5 г (31%), $T_{пл} = 153–154^{\circ}\text{C}$ (из хлористого метилена).

Масс-спектр, m/z : 346 $[M]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.65 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=7.5$), 7.80 (м, 2H, $N_{аром}$), 8.05 (д, 1H, $N_{аром}$, $J=7.61$).

Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_4\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$ (%): C, 31.26; H, 1.17; Cl, 10.25; N, 20.26; S, 18.55. Найдено: C, 31.29; H, 1.16; Cl, 10.23; N, 20.23; S, 18.59.

[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-(2-метоксифенил)-диазен (5d).

Пиридин (0.0102 моль) 0.82 мл добавили по каплям в течении 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г фенилгидразона нитроформальдегида **2d** (0.0051 моль) и 1.06 г соли Аппеля **1** (0.0051 моль) в хлористом метилена (25 мл). После добавления всего количества пиридина, реакционную массу перемешивали в течение 50 минут. Продукт выделяли из реакционной массы флеш-хроматографией (силикагель, смесь хлористый метилен – петролейный эфир с соотношением 1:3 в качестве элюента). Выход 0.42 г (25%), $T_{пл} = 157–158^{\circ}\text{C}$ (из хлористого метилена).

Масс-спектр, m/z : 331 $[M]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.15 (с, 3 H, OCH_3); 7.10 (т, 1H, $N_{аром}$, $J=7.4$); 7.35 (т, 1 H, $N_{аром}$, $J=7.5$); 7.55 (д, 1 H, $N_{аром}$, $J=7.3$); 7.90 (д, 1 H, $N_{аром}$, $J=7.3$).

Вычислено для $C_{10}H_7ClN_4O_3S_2$ (%): C, 36.31; H, 2.13; N, 16.94; S, 19.39. Найдено: C, 36.39; H, 2.14; N, 16.83; S, 19.48.

**[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-(2-метилсульфанилфенил)-
дiazен (5e).**

Пиридин (0.0094 моль) 0.76 мл добавили по каплям в течении 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г фенилгидразона нитроформальдегида **2e** (0.0047 моль) и 0.98 г соли Аппеля **1** (0.0047 моль) в хлористом метиле (25 мл). После добавления всего количества пиридина, реакционную массу перемешивали в течение 50 минут. Продукт выделяли из реакционной массы флеш-хроматографией (силикагель, смесь хлористый метиле – петролейный эфир с соотношением 2:5 в качестве элюента). Выход 0.41 г (25%), $T_{пл} = 175-176^{\circ}C$ (из хлористого метилена).

Масс-спектр, m/z : 347 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 3.30 (с, 3 H, SCH₃); 7.30 (т, 1 H, $H_{аром}$, $J=7.3$); 7.55 (м, 2 H, $H_{аром}$); 7.90 (д, 1H, $H_{аром}$, $J=7.4$).

Вычислено для $C_{10}H_7ClN_4O_2S_3$ (%): C, 34.63; H, 2.03; N, 16.15; S, 27.74. Найдено: C, 34.70; H, 2.05; N, 16.03; S, 27.84.

**[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-(2-азидофенил)-
diazен (5f):**

Пиридин (0.0097 моль) 0.78 мл добавили по каплям в течении 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г фенилгидразона нитроформальдегида **2f** (0.00485 моль) и 1.01 г соли Аппеля **1** (0.00485 моль) в хлористом метиле (25 мл). После добавления всего количества пиридина, реакционную массу перемешивали в течение 60 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метиле – петролейный эфир с соотношением 1:2 в качестве элюента). Выход 0.56 г (34%), $T_{пл} = 173-175^{\circ}C$ (из хлористого метилена).

Масс-спектр, m/z : 342 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.31 (м, 1 H, $H_{аром}$); 7.57 (м, 2 H, $H_{аром}$); 7.90 (м, 1 H, $H_{аром}$).

Вычислено для $C_9H_4ClN_7O_2S_2$ (%): C, 31.63; H, 1.18; N, 28.69; S, 18.77. Найдено: C, 31.72; H, 1.15; N, 28.75; S, 18.83.

Данные рентгеноструктурного анализа для 2-{[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-азо}-бензонитрила (5a).

При 120K вещество имеет триклинную кристаллическую решётку,

пространственной группы P-1, $a = 7.140(4)\text{\AA}$, $b = 8.003(4)\text{\AA}$, $c = 11.318(6)\text{\AA}$, $\alpha = 102.00(1)^\circ$, $\beta = 97.29(1)^\circ$, $\gamma = 96.28(1)^\circ$, $V = 621.3(6)\text{\AA}^3$, $Z = 2$, $M = 325.75$, $D_c = 1.741\text{ г/см}^3$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.651\text{ мм}^{-1}$, $F(000) = 328$. Интенсивность 4806 отражений была измерена на приборе Bruker SMART 1000 CCD дифрактометром [$\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71072\text{\AA}$, ω -сканирование, $2\theta < 58^\circ$], и 3266 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.0245$) были использованы для дальнейших расчётов. Структура была установлена прямым методом и уточнена полно-матричной техникой наименьших квадратов для F^2 в анизотропном приближении для безводородных атомов. Расположение водородных атомов было установлено Фурье синтезом и уточнено изотропным аппроксимированием. Обработка сводилась к $wR_2 = 0.1575$ и $\text{GOF} = 0.992$ для всех независимых отражений [$R_1 = 0.0577$ рассчитано к F для 2381 рассмотренных отражений с параметрами $I > 2\sigma(I)$]. Все вычисления были выполнены с помощью программного обеспечения SHELXTL⁸⁷. Атомные координаты и термические параметры, длины связей, углы были депозитированы в Кембриджский Кристаллографический Банк Данных (Cambridge Crystallographic Data Centre) публикационный номер 227535.

Общая методика получения соединений 6, 7.

Соль Аппеля **1** (0.002 моль) добавляют небольшими порциями в течение 2 – 3 минут при температуре не более 20°C , к суспензии исходного гидразона (0.002 моль) **3a-f**, **4a,b** и 2,4,6-коллидина (0.004 моль) в хлористом метиле (30 мл). Дитиазолы выделяют из реакционной смеси флеш-хроматографией (силикагель, хлористый метил – петролейный эфир в качестве элюента).

[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-(2-нитрофенил)-метил]-(4-нитрофенил)-диазен (**6a**).

Коллидин (0.007 моль) 0.92 мл добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г гидразона **3a** (0.0035 моль) и 0.73 г соли Аппеля **1** (0.0035 моль) в хлористом метиле (30 мл). После добавления всего количества коллидина, реакционную массу перемешивали в течение 50 минут. Продукт выделяли из реакционной массы флеш-хроматографией (силикагель, смесь хлористый метил – петролейный эфир с соотношением 1:2 в качестве элюента). Выход 0.55 г (37%), $T_{\text{пл}} = 157\text{--}158^\circ\text{C}$ (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 422 (M^+).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.55 (уш.м, 1 H, $N_{\text{аром}}$); 7.80 (уш.м, 2 H, $N_{\text{аром}}$); 8.05 (д, 2 H, $N_{\text{аром}}$, $J = 7.6$); 8.20 (м, 2 H, $N_{\text{аром}}$); 8.25 (с, 1 H, $N_{\text{аром}}$).

Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$ (%): C, 42.71; H, 1.91; N, 16.60; S, 15.20. Найдено: C,

42.74; H, 1.92; N, 16.58; S, 15.24.

**[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-(3-нитрофенил)-метил]-(4-нитрофенил)-
диазен (6b)**

Коллидин (0.007 моль) 0.92 мл добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г гидразона **3b** (0.0035 моль) и 0.73 г соли Апделя **1** (0.0035 моль) в хлористом метиле (30 мл). После добавления всего количества коллидина, реакционную массу перемешивали в течение 50 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метиле – петролейный эфир с соотношением 1 : 2 в качестве элюента). Выход 0.35 г (24%), Тпл = 210–212°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 422 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.70 (т, 1 H, $N_{\text{аром}}$, $J=7.2$); 7.90 (д, 1 H, $N_{\text{аром}}$, $J=7.5$); 8.10 (д, 2 H, $N_{\text{аром}}$, $J=7.6$); 8.35 (д, 2 H, $N_{\text{аром}}$, $J=7.5$); 8.45 (д, 2 H, $N_{\text{аром}}$, $J=7.5$).

Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}_2$ (%): C, 42.71; H, 1.91; N, 16.60; S, 15.20. Найдено: C, 42.73; H, 1.92; N, 16.61; S, 15.22.

**[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-(5-нитрофуран-2-ил)-метил]-(4-нитрофенил)-
диазен (6c)**

Коллидин (0.0072 моль) 0.95 мл добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г гидразона **3c** (0.0036 моль) и 0.75 г соли Апделя **1** (0.0036 моль) в хлористом метиле (40 мл). После добавления всего количества коллидина, реакционную массу перемешивали в течение 1 часа. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метиле – петролейный эфир с соотношением 1 : 1 в качестве элюента). Выход 0.34 г (23%), Тпл = 203–205°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 412 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.35 (д, 1 H, $N_{\text{фуран}}$, $J=7.6$); 7.95 (д, 1 H, $N_{\text{фуран}}$, $J=7.7$); 8.15 (д, 2 H, $N_{\text{аром}}$, $J=7.1$); 8.20 (д, 2 H, $N_{\text{аром}}$, $J=7.47$).

Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (%): C, 37.92; H, 1.47; N, 17.01; S, 15.57. Найдено: C, 37.98; H, 1.50; N, 17.11; S, 15.66.

**4-хлор-5-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-дiazенил(4-нитрофенил)-метил]-5H-
1,2,3-дитиазол (6d)**

Коллидин (0.0054 моль) 0.71 мл добавили по каплям в течение 3-5 минут при

температуре 20°C к смеси 1 г гидразона **3d** (0.0027 моль) и 0.56 г соли Аппеля **1** (0.0027 моль) в хлористом метиле (25 мл). После добавления всего количества коллидина, реакционную массу перемешивали в течение 50 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метилен – петролейный эфир с соотношением 1 : 3 в качестве элюента). Выход 0.25 г (19%), Тпл = 200–202°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 496 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7,48 (т, 3 Н, $N_{\text{аром}}$); 7.74 (д, 2 Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8.7$); 7.94 (д, 2 Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8.4$); 8.39 (д, 2 Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8.5$).

Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_3$ (%): С, 43.73; Н, 1.83; N, 14.17; S, 19.46. Найдено: С, 43.74; Н, 1.84; N, 14.19; S, 19.47.

4-хлор-5-[4-(4-бромфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-дiazенил(4-нитрофенил)-5H-1,2,3-дитиазол (6e)

Коллидин (0.005 моль) 0.65 мл добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г гидразона **3e** (0.0025 моль) и 0.52 г соли Аппеля **1** (0.0025 моль) в хлористом метиле (35 мл). После добавления всего количества коллидина, реакционную массу перемешивали в течение 45 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метилен – петролейный эфир с соотношением 1 : 3 в качестве элюента). Выход 0.28 г (21%), Тпл = 205–207°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 538 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7,61 (д, 3 Н, $J=8.1$, $N_{\text{аром}}$); 7.74 (м, 2 Н, $N_{\text{аром}}$); 7.85 (м, 1 Н, $N_{\text{аром}}$); 8.01 (д, 1 Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8.7$); 8.32 (д, 1 Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8.4$); 8.39 (д, 1 Н, $N_{\text{аром}}$, $J=8.2$).

Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{BrClN}_5\text{O}_2\text{S}_3$ (%): С, 40.12; Н, 1.68; N, 13.00; S, 17.85. Найдено: С, 40.16; Н, 1.65; N, 13.06; S, 17.92.

4-хлор-5-[4-(2,4-дихлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-дiazенил(4-нитрофенил)-метил]-5H-1,2,3-дитиазол (6f).

Коллидин (0.005 моль) 0.65 мл добавили по каплям в течение 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г гидразона **3f** (0.0025 моль) и 0.52 г соли Аппеля **1** (0.0025 моль) в хлористом метиле (50 мл). После добавления всего количества коллидина, реакционную массу перемешивали в течение 50 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метилен –

петролейный эфир с соотношением 1 : 3 в качестве элюента). Выход 0.3 г (23%), Тпл = 178–180°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 530 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.38 (т, 1 H, $H_{\text{аром}}$, $J=8.1$); 7.55 (д, 1 H, $H_{\text{аром}}$, $J=7.1$); 7.74 (д, 1 H, $H_{\text{аром}}$, $J=8.6$); 7.86 (с, 1 H, $H_{\text{аром}}$); 8.01 (с, 1 H, $H_{\text{аром}}$); 8.35 (м, 3 H, $H_{\text{аром}}$).

Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (%): C, 40.88; H, 1.52; N, 13.24; S 18.19. Найдено: C, 40.92; H, 1.54; N, 13.20; S 18.26.

2-(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-2-(2,4-динитрофенилазо)-1-(4-фторфенил)-этанон (7a).

Коллидин (0.006 моль) 0.78 мл добавили по каплям в течении 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г гидразона **4a** (0.003 моль) и 0.63 г соли Аппеля **1** (0.003 моль) в хлористом метилена (45 мл). После добавления всего количества коллидина, реакцию массу перемешивали в течение 90 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метилен – петролейный эфир с соотношением 1 : 2 в качестве элюента). Выход 0.22 г (16%), Тпл = 172–174°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 468 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.40 (м, 2 H, $H_{\text{аром}}$); 7.65 (м, 1 H, $H_{\text{аром}}$); 7.85 (д, 1 H, $H_{\text{аром}}$, $J=7.4$); 8.10 (уш.м, 2 H, $H_{\text{аром}}$); 8.50 (уш.м, 1 H, $H_{\text{аром}}$).

Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{ClFN}_5\text{O}_5\text{S}_2$ (%): C, 41.08; H, 1.51; N, 14.97; S, 13.71. Найдено: C, 41.14; H, 1.53; N, 14.99; S, 13.78.

2-(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-2-(2,4-динитрофенилазо)-1-метатолил-этанон (7b).

Коллидин (0.006 моль) 0.78 мл добавили по каплям в течении 3-5 минут при температуре 20°C к смеси 1 г фенилгидразона **4b** (0.0047 моль) и 0.98 г соли Аппеля **1** (0.0047 моль) в хлористом метилена (45 мл). После добавления всего количества коллидина, реакцию массу перемешивали в течение 90 минут. Продукт выделяли из реакционной массы с помощью флеш-хроматографии (силикагель, смесь хлористый метилен – петролейный эфир с соотношением 1 : 2 в качестве элюента). Выход 0.5 г (31%), Тпл = 153–154°C (из хлористого метилена).

Масс-спектр m/z : 464 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.45 (м, 2 H, $H_{\text{аром}}$); 7.75 (д, 1 H, $H_{\text{аром}}$, $J=8.0$); 7.85 (с, 1 H, $H_{\text{аром}}$); 8.00 (д, 1 H, $H_{\text{аром}}$, $J=7.7$); 8.35 (д, 1 H, $H_{\text{аром}}$, $J=7.5$); 8.65 (с, 1 H, $H_{\text{аром}}$).

Вычислено для $C_{17}H_{10}ClN_5O_5S_2$ (%): C, 44.02; H, 2.17; N, 15.10; S, 13.83. Найдено: C, 44.10; H, 2.15; N, 15.15; S, 13.91.

2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты этиловый эфир (10a)

Метод 1

К смеси 1г. этилового эфира 3-фенил-2-азиридинкарбоновой кислоты **8a** (4.52 ммоль), 0.94г. соли Аппеля **1** (4.52 ммоль) в 25 мл хлористого метилена, при комнатной температуре, при перемешивании в течение 5 минут добавили по каплям 0.72г пиридина (9.04 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 3 часов растворитель отгоняли в вакууме, маслообразный остаток разделяли на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этил ацетат - петролейный эфир с соотношением 1/20 соответственно. Выход 72% . Маслообразное вещество.

Масс-спектр, m/c 326 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.24 (т, 3 H, CH_3 , $J=7.2$), 4.22 (к, 2 H, CH_2 , $J=7.2$), 7.13 (с, 1 H, CH), 7.38 (м, 3 H, $H_{аром}$), 7.66 (м, 2 H, $H_{аром}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 14.09 (CH_3), 61.64 (O- CH_2), 124.15 (Ph-CH=), 128.69 (o), 129.30 (p), 130.37 (m), 133.50 (i), 138.09 ($=C-N=$), 145.68 (C-4), 161.58 (C=O), 162.28 (C-5).

Вычислено для $C_{13}H_{11}ClN_2O_2S_2$ (%): C 47.78, H 3.39, Cl 10.85, N 8.57, S 19.62. Найдено: C 47.88, H 3.42, Cl 10.73, N 8.46, S 19.75.

Метод 2.

К смеси 1г. этилового эфира 3-фенил-2-азиридинкарбоновой кислоты **8a** (4.52 ммоль), 0.94г. соли Аппеля **1** (4.52 ммоль) в 45 мл тетрагидрофурана, при комнатной температуре, при перемешивании в течение 5 минут добавили по каплям 0.72г пиридина (9.04 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 3 часов (контроль по Т.С.Х.) растворитель отгоняли в вакууме, маслообразный остаток разделяли на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этил ацетат - петролейный эфир с соотношением 1/20 соответственно.

Выход 68 %.

2-(4-Хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-3-фенилакриламид (10b)

Метод 1

К смеси 1г. амида 3-фенил-2-азиридинкарбоновой кислоты **8b** (6.16 ммоль), 1.28г. соли Аппеля **1** (6.16 ммоль) в 40 мл хлористого метилена, при комнатной температуре,

при перемешивании в течение 5 минут добавили по каплям пиридин 0.97г. (12.3 ммоль), после перемешивания реакционной смеси в течение 4 часов (контроль по Т.С.Х.), растворитель отгоняли в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этил ацетат - петролейный эфир с соотношением 1/20 соответственно. Выход 78%. Тпл. = 175-176 С.

Масс-спектр, m/z 297 $[M]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.93 (с, 1 H, NH), 6.51 (с, 1 H, NH), 7.23 (с, 1 H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26-7.53 (м, 5 H, $\text{H}_{\text{аром}}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 119.18 ($=\text{C}-\text{N}=\text{C}$), 128.61 (o), 130.37 (p), 130.65 (m), 133.31(i), 141.63 ($\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}$), 148.97 (C-4), 171.35 (C-5), 172.51 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{OS}_2$ 44.37, H 2.71, Cl 11.91, N 14.11, S 21.53.

Найдено (%):C 44.51, H 2.73, Cl 11.87, N 14.16, S 21.65.

Метод 2.

К смеси 1г. амида 3-фенил-2-азиридинкарбоновой кислоты **8b** (6.16 ммоль), 1.28г. соли Аппеля **1** (6.16 ммоль) в 50 мл тетрагидрофурана, при комнатной температуре, при интенсивном перемешивании в течение 5 минут добавили по каплям пиридин 0.97г. (12.3 ммоль), после перемешивания реакционной смеси в течение 5 часов (контроль по Т.С.Х.), растворитель отгоняли в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этил ацетат - петролейный эфир с соотношением 1/20 соответственно.

Синтез 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**) и 3-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10c**)

Метод 1

К смеси 2г. 2-бензоил-3-фенил-азиридина **8c** (8.94 ммоль), 1.86г. соли Аппеля **1** (8.94 ммоль) в 70 мл хлористого метилена, при комнатной температуре, при перемешивании в течение 5 минут добавили по каплям пиридин 1.42г. (17.88 ммоль), после перемешивания реакционной смеси в течение 4 часов (контроль по Т.С.Х.), растворитель отгоняли в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этил ацетат - петролейный эфир с соотношением 1/20 соответственно. Получают маслообразную смесь изомеров 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**) и 3-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10c**), выход 2.3 г. (76%).

2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенон (**10d**)

Выделяли из выше полученной смеси изомеров колоночной флеш – хроматографией, силикагель, петролейный эфир. Выход 2.05 г. (68.5%), маслообразное вещество.

Масс-спектр, m/c 359 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 6.81 (с, 1 H, $H_{аром}$), 7.36-7.89 (м, 10 H, $H_{аром}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 128.02 (Ph-CH=), 128.55, 128.67, 129.37, 129.52, 130.84, 133.03, 133.81, 136.81, 145.03 (C-N=), 145.94 (C-4), 161.18 (C-5), 190.95 (C=O).

Вычислено для $C_{17}H_{11}ClN_2OS_2$ (%): C 56.90, H 3.09, Cl 9.88, N 7.81, S 17.87. Найдено (%): C 57.12, H 3.07, Cl 9.77, N 7.88, S 17.95.

Химические сдвиги ^{13}C были соотнесены на основании литературных данных²⁴

Метод 2

К смеси 2г. 2-бензоил-3-фенил-азиридина **8с** (8.94 ммоль), 1.86г. соли Аппеля **1** (8.94 ммоль) в 80 мл тетрагидрофурана, при комнатной температуре, при перемешивании в течение 10 минут добавили по каплям пиридин 1.42г. (17.88 ммоль), после перемешивания реакционной смеси в течение 6 часов (контроль по Т.С.Х.) растворитель отгоняли в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этил ацетат - петролейный эфир с соотношением 1/20 соответственно. Получали маслообразную смесь изомеров 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**) и 3-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10с**), выход 2.08 г. (69%).

2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенон (**10d**)

Выделяли из смеси полученных изомеров колоночной флеш – хроматографией, силикагель, петролейный эфир. Выход 0.42 г. (13.8%) .

[(4-Хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-2H-1,2,3-бензотриазол (**11**):

50мг исходного [(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-(2-азидофенил)-диазена (**5f**) растворили в 1 мл толуола и кипятили в течении 6 часов. Реакционную смесь остудили до комнатной температуры, толуол удалили в вакууме, твёрдый осадок кристаллизовали из смеси хлороформ – гексан. Выход 91%, $T_{пл} = 88-90\text{ }^{\circ}C$;

Масс-спектр m/z : 314 (M^+).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.51 (м, 2 H, $H_{аром}$); 8.18 (м, 2 H, $H_{аром}$).

Вычислено для $C_9H_4ClN_5O_2S_2$ (%): C, 34.45; H, 1.29; Cl, 11.30; N, 22.32; S, 20.44. Найдено: C, 34.48; H, 1.29; Cl, 11.29; N, 22.31; S, 20.46.

2-(4-нитро-2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрил (**12**)

500мг 2-{[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-азо}-бензонитрила (**5a**) растворили в 15 мл ДМФА и кипятили в течение 30 минут (до исчезновения окраски), после охлаждения реакционную массу выливали в воду и экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над сульфатом магния, после отгонки растворителя маслообразное вещество очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в системе этилацетат – гексан (2 : 1). Выход 48%, Тпл = 97-98 °С.

Масс-спектр m/z : 215 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.79 (м, 1 H, $H_{\text{аром}}$); 7.98 (м, 1 H, $H_{\text{аром}}$); 8.17 (м, 2 H, $H_{\text{аром}}$); 9.12 (с, 1 H, $H_{\text{триазол}}$).

Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$ (%): C, 50.24; H, 2.34; N, 32.55. Найдено: C, 50.26; H, 2.34; N, 32.53.

Данные рентгеноструктурного анализа для 2-(4-нитро-2H-1,2,3-триазол-2-ил)бензонитрила (**12**).

При 120K вещество имеет моноклинную кристаллическую решётку, пространственной группы P-2, $a = 11.323(4)\text{\AA}$, $b = 100.914(4)\text{\AA}$, $c = 7.752(6)\text{\AA}$, $\alpha = 90.00(1)^\circ$, $\beta = 90.49(1)^\circ$, $\gamma = 90.00(1)^\circ$, $V = 957.8(6)\text{\AA}^3$, $Z = 4$, $M = 215.18$, $D_c = 1.492 \text{ г/см}^3$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.113 \text{ мм}^{-1}$. Интенсивность 4806 отражений была измерена на приборе Bruker SMART 1000 CCD дифрактометром [$\lambda(\text{Mo-K}\alpha)=0.71072\text{\AA}$, ω -сканирование, $2\theta < 58^\circ$], и 3266 независимых отражений ($R_{\text{int}}=0.0245$) были использованы для дальнейших расчётов. Структура была установлена прямым методом и уточнена полно-матричной техникой наименьших квадратов для F^2 в анизотропном приближении для безводородных атомов. Расположение водородных атомов было установлено Фурье синтезом и уточнено изотропным аппроксимированием. Обработка сводилась к $wR_2 = 0.1575$ и $\text{GOF} = 0.992$ для всех независимых отражений [$R_1 = 0.0577$ рассчитано к F для 2381 рассмотренных отражений с параметрами $I > 2\sigma(I)$]. Все вычисления были выполнены с помощью программного обеспечения SHELXTL⁸⁷. Атомные координаты и термические параметры, длины связей, углы были депозитированы в Кембриджский Кристаллографический Банк Данных (Cambridge Crystallographic Data Centre) публикационный номер 227536.

Общая методика получения дигидроимидазолов **13a,b**

Смесь {[(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-азо}-бензонитрила (**5a**) 1,4 ммоль с 5мл этилендиамина перемешивают в течение 30 мин, выливают в 150мл воды, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат над сульфатом магния, этилацетат отгоняют в

вакууме, маслообразный остаток чистят на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, в элюенте этилацетат – гексан, 1:1.

2-{[имидазолидин-2-илиден(нитро)метил]дiazенил}бензонитрил (13a)

Смесь исходного 2-{[(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-азо}-бензонитрила (**5a**) 1,4 ммоль с 5мл этилендиамина перемешивают в течение 30 мин, выливают в 150мл воды, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат над сульфатом магния, этилацетат отгоняют в вакууме, маслообразный остаток чистят на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, в элюенте этилацетат – гексан, 1:1. Выход 53%, Тпл = 226-228°C (разл.).

Масс-спектр m/z : 258 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.85 (уш. с, 4 H, CH_2); 7.39 (м, 1 H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.73 (м, 2 H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.88 (м, 1 H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 9.81 (уш. с, 1 H, NH).

Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_2$ (%): C, 51.16; H, 3.90; N, 32.54. Найдено: C, 51.19; H, 3.90; N, 32.53.

2-[(4-фторфенил)дiazенил](нитро)метилен]имидазолидин (13b)

Смесь исходного [(4-Хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиден)-нитрометил]-(2-метоксифенил)-дiazена (**5d**) 1,4 ммоль с 5мл этилендиамина перемешивают в течение 30 мин, выливают в 150мл воды, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат над сульфатом магния, этилацетат отгоняют в вакууме, маслообразный остаток чистят на хроматографической колонке, заполненной силикагелем, в элюенте этилацетат – гексан, 1:1. Выход 53%, Тпл = 132-134°C.

Масс-спектр m/z : 251 (M^+).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.79 (с, 4 H, CH_2); 7.27 (м, 2 H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.76 (м, 2 H, $\text{H}_{\text{аром}}$); 9.62 (с, 2 H, NH).

Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FN}_5\text{O}_2$ (%): C, 47.81; H, 4.01; N, 27.88. Найдено: C, 47.83; H, 4.02; N, 27.87.

Этил-2-циано-5-фенилтиазол-4-карбоксилат (16a)

Метод 1

К раствору 500 мг. этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**10a**) в 30 мл сухого толуола добавили 0.5 мл триэтиламина, смесь кипятили до исчезновения исходного соединения (контроль по Т.С.Х.).

Растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1/10 соответственно. Выход 83%. Тпл. = 108-9 С.

Масс-спектр, m/c 258 $[M]^+$.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.14 (т, 3 H, CH_3 , $J=7.1$), 4.23 (к, 2 H, CH_2 , $J=7.1$), 7.44-7.60 (м, 5 H, $H_{аром}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 13.62, 61.35, 112.38, 128.47, 128.98, 129.21, 129.88, 138.08, 141.79, 150.85, 160.143.

Вычислено для $C_{13}H_{10}N_2O_2S$ (%): C 60.45, H 3.90, N 10.85, S 12.41. Найдено: 60.57, H 3.92, N 10.71, S 12.58.

Метод 2

Раствор 500 мг. этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**10a**) в 30 мл толуола кипятили 30 часов (контроль по Т.С.Х.). Растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1/10 соответственно. Выход 31%.

Амид 2-циано-5-фенилтиазол-4-карбоновой кислоты (**16b**)

Метод 1

К раствору 0.5 г. 2-(4-Хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-3-фенилакриламида (**10b**) в 30 мл сухого толуола добавили 0.5 мл триэтиламина, смесь кипятили до исчезновения исходного соединения (контроль по Т.С.Х.). Растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1/10 соответственно. Выход 75%. Тпл. = 163-5 С.

Масс-спектр, m/c 229 $[M]^+$.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.48-7.66 (м, 5 H, $H_{аром}$), 7.99 (с, 2 H, NH_2). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 112.60, 128.20, 128.46, 129.74, 129.91, 132.70, 145.78, 146.87, 162.21.

Вычислено для $C_{11}H_7N_3OS$ (%): C 57.63, H 3.08, N 18.33, S 13.99. Найдено: C 57.81, H 3.05, N 18.23, S 14.08.

Метод 2

Раствор 500 мг 2-(4-Хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-3-фенилакриламида (**10b**) в 35 мл толуола кипятили 25 часов (контроль по Т.С.Х.). Растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1/10

соответственно. Выход 27%.

4-Бензоил-5-фенилтиазол-2-карбонитрил (16d)

Метод 1

К раствору 1г 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**) в 30 мл толуола добавили 1мл триэтиламина. Смесь кипятили в течение 28 часов (контроль по Т.С.Х.). Толуол удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1:4 соответственно. Выход 90%. Тпл. = 65-67 С.

Масс-спектр, m/z 290 $[M]^+$.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.41-7.89 (м, 10 H, $H_{аром}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 112.75, 127.09, 127.85, 128.74, 129.15, 129.47, 130.11, 130.39, 133.74, 134.23, 135.89, 148.75, 188.71.

Вычислено для $C_{17}H_{10}N_2OS$ (%): C 70.33, H 3.47, N 9.65, S 11.04. Найдено: C 70.46, H 3.45, N 9.56, S 11.21.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3060, 3020, 2232, 1668, 1596, 1472, 1448, 1420, 1332, 1280, 1244, 1216, 1180, 1148, 1076, 1012. 760, 732, 708, 692, 668, 644.

Метод 2

Раствор 500 мг 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**) в 35 мл толуола кипятили 25 часов (контроль по Т.С.Х.). Толуол удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1/10 соответственно. Выход 24%.

Фенил-[5-фенил-2-(5-трифторметил-[1,2,4]оксдiazол-3-ил)-тиазол-4-ил]-метанон оксим (16f)

Смесь 1г (3.4 ммоль) 4-бензоил-5-фенилтиазол-2-карбонитрила (**16d**), (10.3 ммоль) 0.84г ацетата натрия, (6.8 ммоль) 0.47г солянокислого гидроксилamina в 70 мл этанола кипятили в течение 3 часов (контроль по Т.С.Х.). Далее реакционной массу вылили в 200 мл ледяной воды, экстрагировали этилацетатом 3 x 30 мл, экстракты объединяли, сушили $MgSO_4$, растворитель удалили в вакууме. Маслообразный остаток растворили в 10 мл ангидрида трифторуксусной кислоты, кипятили в течение 8 часов. После отгонки избытка ангидрида и трифторуксусной кислоты, остаток очищали препаративной тонкослойной

хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из метанола. Выход 0.75г (53%). Тпл. = 81-3 С.

Масс-спектр, m/c 416 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.08 – 7.92 (уш. м, 10 H, $H_{аром}$), 11.98 (с, 1 H, OH).

^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 107.37 (CF_3), 112.81 (CF_3), 118.25(CF_3), 123.66(CF_3), 126.04, 127.71, 128.57, 129.28, 134.45, 135.27, 141.33, 144.31, 144.77, 146.35, 149.36, 150.24, 163.59, 166.46.

Вычислено для $C_9H_{11}F_3N_4O_2S$ (%): C 54.81, H 2.66, N 13.46, S 7.70. Найдено: C 55.09, H 2.64, N 13.32, S 7.75.

Этил 2-карбомоил-5-фенилтиазол-4-карбоксилат (17a)

Метод 1

К раствору 1г. этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**10a**) в 50 мл тетрагидрофурана, добавили 5 мл водного аммиака (25%), перемешивали в течение 5 часов, растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из метанола. Выход 77%. Тпл. = 153-155 С.

Масс-спектр, m/c 276 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.12 (т, 3 H, CH_3 , $J=7.2$), 4.19 (к, 2 H, CH_2 , $J=7.2$), 7.48-7.54 (м, 5 H, $H_{аром}$), 9.82 (с, 1 H, NH), 10.26 (с, 1 H, NH). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 13.24, 60.54, 127.96, 129.17, 140.65, 148.81, 159.86, 160.82, 161.90.

Вычислено для $C_{13}H_{12}N_2O_3S$ (%): C 56.51, H 4.38, N 10.14, S 11.60. Найдено: C 56.62, H 4.40, N 10.07, S 11.79.

Метод 2

К раствору 0.5г. этилового эфира 2-(4-хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**7a**) в 40 мл толуола добавили 0.5 мл воды и 0.5 мл триэтиламина, смесь кипятили в течение 18 часов. Растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1:4 соответственно Кристаллизовали из метанола. Выход 52%.

Амид 5-фенилтиазол-2,4-дикарбоновой кислоты (17b)

Метод 1

К раствору 1г. этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-3-фенилакриламида (**11b**) в 75 мл тетрагидрофурана, добавили 3 мл водного аммиака (25%), перемешивали в течение 3 часов, растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из метанола. Выход 56%. Тпл. = 54-56 С.

Масс-спектр, m/c 247 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.49 (м, 5 H, $H_{аром}$), 9.91 (с, 1 H, NH), 10.32 (с, 1 H, NH). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 128.48, 129.57, 129.71, 141.43, 152.21, 161.46, 166.53, 185.77.

Вычислено для $C_{11}H_9N_3O_2S$ (%): C 53.43, H 3.67, N 16.99, S 12.97. Найдено: C 53.54, H 3.65, N 16.84, S 13.08.

Метод 2

К раствору 0.3г. этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-3-фенилакриламида (**10b**) в 25 мл толуола добавили 0.3 мл воды и 0.3 мл триэтиламина, смесь кипятили в течение 18 часов. Растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1:4 соответственно. Кристаллизовали из метанола. Выход 52%.

Амид 4-бензоил-5-фенилтиазол-2-карбоновой кислоты (**17d**)

Метод 1

К раствору 1г. 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенилпропенона (**10d**) в 60 мл тетрагидрофурана, добавили 5 мл водного аммиака (25%), перемешивали в течение 3 часов, растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1:4 соответственно. Выход 78%. Тпл. = 119-121 С.

Масс-спектр, m/c 308 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.28-7.88 (м, 10 H, $H_{аром}$), 7.99 (с, 1 H, NH), 8.26 (с, 1 H, NH). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 128.79, 128.99, 129.14, 129.41, 129.61, 130.11, 134.02, 136.18, 146.45, 148.15, 160.52, 162.28, 189.90.

Вычислено для $C_{17}H_{12}N_2O_2S$ (%): C 66.22, H 3.92, N 9.08, S 10.40. Найдено: C 66.34, H 3.89, N 8.93, S 10.51.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3376, 3292, 3200, 2972, 2892, 1664, 1596, 1488, 1464, 1444, 1400, 1332, 1280, 1240, 1212, 1176, 1132, 1016, 968, 828, 760, 728, 696, 676.

Метод 2

К раствору 0.8г. 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**) в 30 мл толуола добавили 0.3 мл воды и 0.3 мл триэтиламина, смесь кипятили в течение 25 часов. Растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1:4 соответственно. Кристаллизовали из метанола. Выход 47%.

2-Гидроксиэтил 4-бензоил-5-фенилтиазол-2-карбоновой кислоты (**17d'**)

К раствору 1г (2.7 ммоль) 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**) в 60 мл тетрагидрофурана добавили 0.51г (8.3 ммоль) 2-аминоэтанола, перемешивали 12 часов, вылили в 200 мл воды, экстрагировали этилацетатом 3 x 30 мл, экстракты объединяли, сушили MgSO_4 , растворитель удалили в вакууме. Маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат - петролейный эфир с соотношением 1:4 соответственно. Выход 0.67г (71%). Маслообразное вещество.

Масс-спектр, m/c 352 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.58 (уш.с. 4 H, 2CH_2), 7.27-7.88 (м, 10 H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 42.06, 59.33, 128.15, 128.51, 128.94, 129.51, 130.00, 133.14, 136.13, 148.04, 156.71, 158.69, 161.94, 164.91, 189.99.

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (%): C 64.76, H 4.58, N 7.95, S 9.10. Найдено: C 64.89, H 4.56, N 7.88, S 9.22.

[2-(4-Морфолинилкарбонил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-ил](фенил)метанон (**17e**)

К раствору 500 мг (1.4 ммоль) 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамино)-1,3-дифенилпропенона (**10d**) в 40 мл тетрагидрофурана добавили 360 мг (4.2 ммоль) морфолина и перемешивали в течение 12 часов. Реакционную массу вылили в 150мл воды и экстрагировали этилацетатом 3x30 мл. Экстракт сушили над MgSO_4 , растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат/петролейный эфир с соотношением 1/4 соответственно. Выход 310 мг (58%). Маслообразное вещество

Масс-спектр, m/c 378 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.71 (уш. с, 4 H, 2CH_2); 4.03 (уш. с, 4 H, 2CH_2); 7.42-7.87 (м, 10 H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Вычислено для $C_{21}H_{18}N_2O_3S$ (%): С 66.65, Н 4.79, N 7.40, S 8.47. Найдено: С 66.73, Н 4.77, N 7.32, S 8.56.

4-Бензоил-*N,N*-диэтил-5-фенил-1,3-тиазол-2-карбоксамид (17f)

К раствору 500 мг (1.4 ммоль) 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамино)-1,3-дифенилпропенона (**10d**) в 40 мл тетрагидрофурана добавили 310 мг (4.2 ммоль) диэтиламина и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную массу вылили в 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом 3x30 мл. Экстракт сушили над $MgSO_4$, растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат/петролейный эфир с соотношением 1/4 соответственно. Выход 350мг (69%). Маслообразное вещество

Масс-спектр, m/c 364 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 3.19 – 3.38 (м, 10 Н, $2CH_2CH_3$); 7.42-7.87 (м, 10 Н, $H_{аром}$).

Вычислено для $C_{21}H_{20}N_2O_2S$ (%): С, 69.20; Н 5.53, N 7.69, S 8.80. Найдено: С 69.38, Н 5.50, N 7.62, S 8.89

4-Бензоил-5-фенил-*N*-этил-1,3-тиазол-2-карбоксамид (17g)

К раствору 500 мг (1.4 ммоль) 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамино)-1,3-дифенилпропенона (**10d**) в 50 мл тетрагидрофурана добавили 5 мл водного раствора этиламина (40%) и перемешивали в течение 7 часов. Реакционную массу вылили в 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом 3x30 мл. Экстракт сушили над $MgSO_4$, растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат/петролейный эфир с соотношением 1/4 соответственно. Выход 325 мг (69%). Маслообразное вещество.

Масс-спектр, m/c 336 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.14 (т, 3 Н, CH_3 , $J=4.1$); 3.26 (к, 2 Н, CH_2 , $J=4.1$); 7.51-7.98 (м, 10 Н, $H_{аром}$).

Вычислено для $C_{19}H_{14}N_2O_2S$ (%): С 67.84, Н 4.79, N 8.33, S 9.53. Найдено: С 67.96, Н 4.75, N 8.27, S 9.58.

4-Бензоил-5-фенил-*N*-пропил-1,3-тиазол-2-карбоксамид (17h)

К раствору 500 мг (1.4 ммоль) 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамино)-1,3-

дифенилпропенона (**10d**) в 40 мл тетрагидрофурана добавили 250 мг (4.2 ммоль) пропиламина и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную массу вылили в 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом 3x30 мл. Экстракт сушили над MgSO_4 , растворитель удалили в вакууме, маслообразный остаток очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат/петролейный эфир с соотношением 1/4 соответственно. Выход 350мг (67%). Маслообразное вещество

Масс-спектр, m/z 350 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.05 (т, 3 H, CH_3 , $J=3.2$); 1.73 (м, 2 H, CH_2); 3.74 (т, 2 H, CH_2 , $J=3.2$); 7.47-7.93 (м, 10 H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ (%): C 68.55, H 5.18, N 7.99, S 9.15. Найдено: C 68.62, H 5.16, N 7.93, S 9.21.

[2-(4,5-Дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-4-фенил-5-тиазолил]фенилметанон (**18d**)

К раствору 1г (2.7 ммоль) 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенилпропенона (**10d**) в 60 мл тетрагидрофурана добавили 0.42г (7 ммоль) этилендиамина и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, после этого ТГФ удаляли в вакууме, маслообразный остаток разделяли на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат/петролейный эфир с соотношением 1/4 соответственно. Выход 73%. Тпл. = 167-169 С.

Масс-спектр, m/z 333 $[\text{M}]^+$.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.98 (с, 4 H, 2CH_2), 7.41-7.92 (м, 10 H, $\text{H}_{\text{аром}}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 45.92 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 128.14, 128.49, 129.00 (p), 129.27, 129.49, 132.67 ($=\text{N}-\text{C}=\text{N}$), 133.64 (p), 133.37 (i), 136.64 (i), 156.86 ($=\text{C}-\text{Ph}$), 158.55 ($-\text{N}=\text{C}-\text{NH}-$), 160.63 ($-\text{N}=\text{C}-\text{S}-$), 188.91 ($\text{C}=\text{O}$).

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ (%): C 68.45, H 4.53, N 12.60, S 9.62. Найдено (%): C 68.58, H 4.51, N 12.45, S 9.74.

ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3224, 2928, 1692, 1660, 1620, 1596, 1480, 1456, 1440, 1412, 1392, 1336, 1288, 1212 1180, 1160, 1132 1080, 1028, 1012 1000, 968, 940, 896, 836, 800, 764, 728, 720, 684, 672, 636.

[2-(4,5-Дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-4-фенилтиазол-5-ил]-фенилметанон (**18c**)

Смесь двух дитиазолиминов **10d** и **10c** 1.5г (4.1 ммоль) полученных по методике описанной выше растворили в 30 мл тетрагидрофурана и добавили 0.6г (10 ммоль)

этилендиамина, перемешивали в течении 16 часов при комнатной температуре, после этого ТГФ удаляли в вакууме, маслообразный остаток разделяли на хроматографической, колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат/петролейный эфир с соотношением 1/4 соответственно. Получили два соединения **18d** 610 мг (66%) и **18c** 66 мг (7%). Тпл. = 108-110 С.

Масс-спектр, m/c 333 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 3.69 (с, 4 H, $2CH_2$), 7.24-7.69 (м, 10 H, $H_{аром}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 45.91($-CH_2-CH_2-$), 128.42 ($-S-C=$), 128.99, 129.39, 130.33, 130.43, 134.50, 136.01, 148.14, 148.43 ($-N=C-S-$), 148.98, 157.41 ($-N=C-NH-$), 189.57 ($C=O$).

Вычислено для $C_{19}H_{15}N_3OS$ (%): C 68.45, H 4.53, N 12.60, S 9.62. Найдено (%): C 68.56, H 4.50, N 12.47, S 9.71.

ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3416, 3064, 2944, 2872, 2356, 1736 1644, 1608, 1580, 1504, 1480 1448, 1416, 1372, 1344, 1328 1312, 1284, 1248, 1180, 1160 1124, 1076, 1044, 976, 944, 904, 876, 852, 792, 776, 724, 692, 676, 644.

4-Бензоил-5-фенил-1,3-тиазол-2-карботиоамида (19)

К раствору 0.5г (1.4 ммоль), 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенилпропенона (**10d**) в 30мл толуола добавили 1.7г реагента Лоуссена (4.2 ммоль) и кипятили в течение 4 часов. Толуол удалили в вакууме, маслообразный осадок очищали на хроматографической колонке, наполненной силикагелем, в элюенте этилацетат/петролейный эфир с соотношением 1/5 соответственно. Выход 53%. Тпл. = 103-105 С.

Масс-спектр, m/c 324 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 7.32-7.89 (м, 10 H, $H_{аром}$), 9.3 (с, 2 H, NH_2). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д.): 7.28-7.88 (м, 10 H, $H_{аром}$), 7.99 (с, 1 H, NH), 8.26 (с, 1 H, NH). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 128.72, 128.88, 129.24, 129.49, 129.67, 130.35, 134.24, 136.09, 146.39, 148.67, 163.28, 189.90, 193,72

Вычислено для $C_{17}H_{12}N_2OS_2$ (%):C 62.94, H 3.73, N 8.63, S 19.77. Найдено (%):C 63.09, H 3.70, N 8.68, S 19.89

Этиловый эфир 2-(1-метоксикарбонилметил-1H-тетразол-5-ил)-5-фенилтиазол-4-карбоновой кислоты (20a)

Метод 1

Смесь 200 мг этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**10a**), 0.3 мл метилового эфира азидоуксусной кислоты в 2 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 10 КБар, при температуре 110 °С, в течение 8 часов. Тиазолилтетразол выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из ацетона. Выход 53%. Тпл. = 91-93°C.

Масс-спектр, m/c 373 $[M]^+$.

1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.19 (т, 3 H, CH_3 , $J=7.2$), 3.89 (с, 3 H, CH_3), 4.21 (к, 2 H, CH_2 , $J=7.2$), 5.87 (с, 2 H, CH_2), 7.51-7.62 (м, 5 H, $H_{аром}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 13.63, 50.25, 52.80, 61.16, 128.35, 128.46, 129.83, 129.99, 141.72, 147.87, 148.34, 148.46, 160.59, 166.56.

Вычислено для $C_{16}H_{15}N_5O_4S$ (%): C 51.47, H 4.05, N 18.76, S 8.59. Найдено (%): C 51.53, H 4.07, N 18.82, S 8.63.

Метод 2

Смесь 200 мг этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**11a**), 0.3 мл метилового эфира азидоуксусной кислоты, 200 мг дибутилоксида олова, в 2 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 10 КБар, при температуре 80 °С, в течение 8 часов. Тиазолилтетразол **13a** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из ацетона. Выход 73%.

Метод 3

Смесь 200 мг этилового эфира 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**11a**), 0.3 мл метилового эфира азидоуксусной кислоты, 200 мг дибутилоксида олова, в 2 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 5 КБар, при температуре 110 °С, в течение 8 часов. Тиазолилтетразол **13a** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из ацетона. Выход 75%.

Метилловый эфир[5-(4-бензоил-5-фенилтиазол-2-ил)-тетразол-1-ил]-карбоновой кислоты (20d)

Метод 1

Смесь 200 мг 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**), 0.45 мл метилового эфира азидоуксусной кислоты в 2 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 10 КБар, при температуре 110 °С, в течение 10 часов. Тиазолилтетразол **20d** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из ацетона. Выход 46%. Тпл. = 170-1°С

Масс-спектр, m/c 405 $[M]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.51 (с, 3 H, CH_3), 5.75 (с, 2 H, CH), 7.47-7.91 (м, 10 H, $\text{H}_{\text{аром}}$). ^{13}C ЯМР 50 MHz (δ , м.д.): 50.08, 52.37 128.38, 128.61, 129.06, 129.38, 129.95, 130.05, 133.96, 136.11, 146.45, 148.09. 148.53, 166.46, 188.95.

Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (%): C 59.25, H 3.73, N 17.27, S 7.91. Найдено (%): C 59.43, H 3.71, N 17.15, S 8.22.

ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3072, 3016, 2952, 2920, 2852, 2344, 2316, 1752, 1708, 1660, 1598, 1572, 1476, 1440, 1404, 1364, 1332, 1308, 1276, 1236, 1216, 1192, 1172, 1124, 1096, 1020, 992, 980, 916, 828, 804, 792, 760, 732, 720, 704, 692, 668, 636.

Метод 2

Смесь 200 мг 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**), 0.45 мл метилового эфира азидоуксусной кислоты, 200 мг дибутилоксида олова, в 2 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 10 КБар, при температуре 80 °С, в течение 8 часов. Тиазолилтетразол **20d** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из ацетона. Выход 68%.

Метод 3

Смесь 200 мг 2-(4-хлор-[1,2,3]дитиазол-5-илиденамин)-1,3-дифенил-пропенона (**10d**), 0.45 мл метилового эфира азидоуксусной кислоты, 200 мг дибутилоксида олова, в 2 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 5 КБар, при температуре 110 °С, в течение 8 часов. Тиазолилтетразол **20d** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из ацетона. Выход 70%.

Рентгенографический анализ метилового эфира [5-(4-бензоил-5-фенилтиазол-2-ил)-тетразол-1-ил]-карбоновой кислоты (20d)

Бесцветные, прозрачные монокристаллы соединения **20d** состава $C_{20}H_{15}N_5O_3S$ выращены из раствора в ацетоне. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 5452 независимых отражений измерены при 295 К на дифрактометре «CAD4 Enraf-Nonius» с использованием $MoK\alpha$ – излучения ($\lambda = 0.711 \text{ \AA}$), графитового монохроматора, $q - 5/3q$ -сканирования в интервале углов $2.04 \leq \theta \leq 29.97^\circ$. Кристаллографические данные 1: молекулярный вес $M = 405.43$ моноклинные, пространственная группа $P2_1/n$, a 9.000 (4), b 12.366 (5), c 16.901 (6) \AA , β 92.28 (3)°, V 1879.5 (13) \AA^3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{выч}} = 1.433 \text{ г/см}^3$. Структура расшифрована прямым методом, выявившим все неводородные атомы. Атомы водорода объективно выявлены разностными синтетами электронной плотности. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов, атомы водорода уточнены МНК изотропно. Окончательные значения R- факторов для 1714 отражений с $I > 2\sigma(I)$: R_1 0.068, wR_2 0.115. По всем независимым отражениям R_1 0.301, wR_2 0.163. В расчетах использовались программы Bruker MART⁸⁸, SHELXTL-97, Bruker SHELXTL⁸⁹.

4-бестоил-5-фенил-2-(1H-теразол-5-ил)-1,3-тиазол (21).

Метод 1

Смесь 100 мг (0.28 ммоль) 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**10d**), и 322 мг (2.8 ммоль) триметилсилилазида в 3 мл ацетонитрила выдерживали 8 часов при 110°C и 10 Кбар, тиазолилтетразол **21** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из метанола. Выход 47%. Тпл. = 82-4°C.

Масс-спектр, m/c 333 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСO-d₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.27 (с, 1 H, NH); 7.37 (м, 3 H, $H_{\text{аром}}$); 7.48 (м, 3 H, $H_{\text{аром}}$); 7.63 (м, 2 H, $H_{\text{аром}}$); 7.91 (д, 2 H, $H_{\text{аром}}$, $J=7.8$).

Вычислено для $C_{17}H_{11}N_5OS$ (%): C 61.25, H 3.33, N 21.01, S 9.62. Найдено: C 61.44, H 3.31, N 20.86, S 9.78.

Метод 2

Смесь 100 мг (0.28 ммоль) 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**10d**), и 322 мг (2.8 ммоль) триметилсилилазида, 100 мг дибутилоксида олова, в 3 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 10 КБар при

температуре 80 °С, в течение 8 часов. Тиазолилтетразол **21** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из метанола. Выход 68%.

Метод 3

Смесь 100 мг (0.28 ммоль) 2-(4-Хлоро-[1,2,3]-дитиазол-5-илиденамино)-3-фенил-акриловой кислоты (**10d**), и 322 мг (2.8 ммоль) триметилсилилазида, 100 мг дибутилоксида олова в 3 мл ацетонитрила выдерживали под давлением 5 КБар, при температуре 110 °С, в течение 8 часов. Тиазолилтетразол **22** выделяли препаративной тонкослойной хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан 1/5). Кристаллизовали из метанола. Выход 63%.

2-[5-(4-Бензоил-5-фенилтиазол-2-ил)-тетразол-1-ил]-ацетамид (**22**)

К раствору 100 мг метилового эфира [5-(4-бензоил-5-фенилтиазол-2-ил)-тетразол-1-ил]-карбоновой кислоты (**20d**) в 15 мл метанола добавили 3мл водного раствора аммиака (30%) и кипятили в течение четырёх часов, реакцию массу вылили в 50мл воды и экстрагировали этилацетатом 3x20 мл. Экстракт сушили над MgSO₄, отгоняли растворитель, амид выделяли препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле в элюенте этилацетат/гексан с соотношением 3/1. Выход 69%. Тпл. = 79-81°C.

Масс-спектр, *m/c* 390 [M]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 5.52 (с, 2 H, CH₂); 7.46 (м, 3 H, H_{аром}); 7.57 (м, 3 H, H_{аром}); 7.72 (м, 2 H, H_{аром}); 7.95 (д, 2 H, H_{аром}, J=7.9).

Вычислено для C₁₉H₁₄N₆O₂S (%): C 58.45, H 3.61, N 21.53, S 8.21. Найдено: C 58.62, H 3.57, N 21.42, S 8.38.

2-[5-(4-Бензоил-5-фенилтиазол-2-ил)-тетразол-1-ил]-уксусная кислота (**23**)

К раствору 100 мг метилового эфира [5-(4-бензоил-5-фенилтиазол-2-ил)-тетразол-1-ил]-карбоновой кислоты (**20d**) в 10 мл метанола добавили 500мг NaOH, перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, после этого реакцию смесь подкисляли соляной кислотой до pH ~ 5 и экстрагировали этилацетатом 3x20 мл. Экстракт сушили над MgSO₄, растворитель удалили в вакууме, кислоту выделяли препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле в элюенте этилацетат/гексан с соотношением 3/1. Выход

73%. Тпл. = 151-3°C.

Масс-спектр, m/c 391 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 5.29 (с, 2 H, CH_2); 7.41 (м, 3 H, $H_{аром}$); 7.51 (м, 3 H, $H_{аром}$); 7.65 (м, 2 H, $H_{аром}$); 7.95 (д, 2 H, $H_{аром}$, $J=7.98$).

Вычислено для $C_{19}H_{13}N_5O_3S$ (%): C 58.30, H 3.35, N 17.89, S 8.19. Найдено: C 58.42, H 3.22, N 17.71, S 8.28.

[4'-(3-Метоксифенил)-5-фенил-[2,2']бифтазол-4-ил]-фенилметанон (25)

К раствору 4-бензоил-5-фенил-1,3-тиазол-2-карботиоамида (**19**) 300 мг (0.92 ммоль) в 20 мл уксусной кислоты, добавили 212 мг 3-метокси-бромацетофенона и кипятили в течение 12 часов. Уксусную кислоту удалили в вакууме, к маслообразному остатку добавили 20 мл водного раствора аммиака (25%), выпавший осадок отфильтровали и очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле, в элюенте этилацетат/гексан с соотношением 3/1. Выход 73%. Тпл. = 151-3°C.

Масс-спектр, m/c 454 $[M]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 3.83 (с, 3 H, CH_3), 7.38-7.79 (м, 14 H, $H_{аром}$), 8.07 (с, 1 H, $H_{аром}$).

Вычислено для $C_{26}H_{18}N_2O_2S_2$ (%): C 68.70, H 3.99, N 6.16, S 14.11. Найдено (%): C 68.88, H 3.95, N 8.24, S 14.04

Выводы

1. Предложена новая методология получения 1,2,3-дитиазолов, основанная на использовании реакций с участием соли Аппеля, в которых отщепление атомов водорода происходит от разных атомов азота и углерода субстрата.
2. Разработан метод получения новых азометиленовых производных 1,2,3-дитиазолов реакцией N-монозамещенных гидразонов альдегидов с солью Аппеля.
3. Предложен способ синтеза ранее не описанных N-винил 1,2,3-дитиазолов, заключающийся во взаимодействии азиридинов с солью Аппеля.
4. Показана возможность использования как азогруппы, так и дитиазольного цикла в азометиленовых производных дитиазола в создании различных гетероциклических структур - производных бензотриазола, дигидроимидазола, триазола.
5. Установлено, что 1,2,3-дитиазолы, сопряженные с N-винильным фрагментом, под действием аминов гладко превращается в ранее не описанные различные полифункциональные производные тиазола.
6. Предложен новый метод получения тиазолов, содержащих тиаамидную группу реакцией иминодитиазолов с реагентом Лоуссена.
7. Разработан новый метод получения тетразолилтиазолов взаимодействием дитиазолиминов с органическими азидами в условиях высокого давления.
8. Для ряда полученных соединений обнаружена выраженная противовирусная активность по отношению к ДНК-содержащим вирусам.

Список литературы

1. K. Kim, *Sulfur Reports*, 1998, **21**, 147.
2. P. A. Koutentis and C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1999, 111.
3. L. Beer, A. W. Cordes, R. C. Haddon, M. E. Itkis, R. T. Oakley, R. W. Reed and C. M. Robertson, *Chem. Commun.*, 2002, 1872.
4. S. W. Schneller, *Int. J. Sulfur Chem.*, 1973, **8**, 485.
5. S. W. Schneller, *Int. J. Sulfur Chem.*, 1976, **8**, 579.
6. R. Mayer, *Phosphorus Sulfur*, 1985, **23**, 277.
7. L. I. Khmelnitski, O. A. Rakitin, in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 4*; A. R. Katritzki, C. W. Rees, E. F. Scriven, V. Eds; Elsevier, Oxford, 1996, Chapt. 4.11.
8. Y. Inagaki, R. Okazaki, *Sulfur Reports*, 1982, **2**, 137.
9. P. A. Koutentis and C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2002, 315.
10. R. Appel, H. Janssen, M. Siray, and F. Knoch, *Chem. Ber.*, 1985, **118**, 1632.
11. R. Appel, H. Janssen, I. Haller and M. Plempel, *Ger. Offen.*, 2848221, 1978, (*Chem. Abstr.*, 1980, **93**, 186358w).
12. R. F. English, O. A. Rakitin, C. W. Rees and O. G. Vlasova, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1997, 201.
13. F.-R. Alexandre, A. Brecibar. R. Wrigglesworth, T. Besson, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 4455.
14. A. M. Cuadro, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10037.
15. G. L'abbe, B D'hooge, W. Dehaen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1995, 2379.
16. M.-K. Jeon, K. Kim, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 9651.
17. H.-S. Lee, K. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 5781.
18. C. W. Rees, *J. Heterocycl. Chem.*, 1992, **29**, 639.
19. K. Emayan, R. F. English, P. A. Koutentis and C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1997, 3345.
20. P. A. Koutentis and C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1998, 2505.
21. C. W. Rees, S. Sivadasan, A. J.-P. White, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2002 1535.
22. D. Clarke, K. Emayan, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1998, 77.
23. Y.-G. Chang, H. S. Cho, K. Kim, *Org. Lett.* 2003, **5**, 507.
24. I. C. Christoforou, P. A. Koutentis, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2002, 1236.
25. V.-D. Le, C. W. Rees, S. Sivadasan, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 9407.
26. V.-D. Le, C. W. Rees, S. Sivadasan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2002, 1543.
27. R. Mayer, E. Foerester and B. Matauscheck 1984, *Ger. (East)* DD 212387, (*Chem.*

- Abstr.*, 1985, **102**, 113064s).
28. K. Friedrich and M. Zamkaneï, *Chem. Ber.*, 1979, **112**, 1873;
 29. R. Ketcham, *Synthesis*, 1980, 869.
 30. I. Khatlak, R. Ketcham, E. Schaumann and G. Adiwidjaja, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3431.
 31. K. Friedrich and M. Zamkaneï, *Chem. Ber.*, 1979, **112**, 1867.
 32. J. D. Friedrich, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2442.
 33. J. Huang, and M. D. Graves, *J. Heterocycl. Chem.*, 1987, **24**, 1781.
 34. K. Friedrich, and M. Zamkaneï, *Tetrahedron Lett.*, 1977, **25**, 2139.
 35. B. Kumelj and M. Tisler, *Vestn. Slov. Kern. Drust.* 1958, **5**, **69**; (*Chem. Abstr.*, 1960, **54**, 22426f).
 36. K. C. Oh, H. Lee and K. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 4963.
 37. H. Schroeder, E. Fisher and M. Michalik, *J. Prakt. Chem.*, 1988, **330**, 1543.
 38. H. Lee, K. Kim, D. Whang, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 6179.
 39. S.-H. Choi, K. Kim, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 8431.
 40. T. Besson, J. Guillard, C. W. Rees and M. Therisod, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997, 881.
 41. T. Besson, M.-J. Dozias, J. Guillard, P. Jacquault, M. D. Legoy and C. W. Rees, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 6475.
 42. H.-S. Lee, K. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6895.
 43. Y.-G. Chang, H.-S. Lee, K. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 8197.
 44. P. A. Koutentis, C. W. Rees, A. J. P. White and D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1998, 2765.
 45. Y.-S. Park, K. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 6439.
 46. S. Frère, V. Thiéry, C. Bailly, T. Besson, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 773.
 47. M.-K. Jeon, K. Kim, Y. J. Park, *Chem. Commun.*, 2001, 1412.
 48. V. Bénétteau, T. Besson, J. Guillard, S. Léonce, B. Pfeiffer, *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, **34**, 1053.
 49. M. F. Pereira, F. R. Alexandre, V. Thiéry, T. Besson, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3097.
 50. V. Thiéry, C. W. Rees, T. Besson, G. Cottenceau, A.-M. Pons, *Eur. J. Med. Chem.*, 1998, **33**, 149.
 51. C. W. Rees, T. Besson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1995, 1659.
 52. T. Besson, C. W. Rees, G. Cottenceau, A.-M. Pons, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, **6**, 2343.
 53. V. Thiéry, C. W. Rees, T. Besson, *Synth. Commun.*, 1997, **27**, 2275.

54. T. Besson, J. Guillard, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2000, 563
55. O. A. Rakitin, C. W. Rees, O. G. Vlasova, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 4589.
56. J. Guillard, T. Besson, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 5139.
57. H. Chabane, C. Lamazzi, V. Thiéry, G. Guillaumet, T. Besson, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 2483.
58. T. Besson, K. Emayan, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1419.
59. T. Besson, K. Emayan, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 2097.
60. T. Besson, C. W. Rees, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 2857.
61. P. G. Baraldi, M. G. Pavani, M. C. Nuñez, P. Brigidi, B. Vitali, R. Gambari, R. Romagnoli, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, **10**, 449.
62. T. Besson, J. Guillard, C. W. Rees, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1027.
63. H. Lee, K. Kim, 1993, *Heteroatom Chem.*, **4**, 263.
64. T. Besson, G. Guillaumet, C. Lamazzi, C. W. Rees, 1997, *Synlett.*, 704.
65. M.-K. Jeon, K. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1943.
66. T. Besson, C. W. Rees, D. G. Roe, V. Thiéry, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 555.
67. C. Lamazzi, S. Léonce, B. Pfeiffer, P. Renard, G. Guillaumet, C. W. Rees, T. Besson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 2183.
68. L. S. Konstantinova, O. A. Rakitin, C. W. Rees, S. Sivadasan, T. Torroba, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 9639.
69. H.-S. Lee, Y.-G. Chang, K. Kim, *J. Heterocyclic Chem.*, 1998, 35, 659.
70. P. K. Mohanta, K. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 3993.
71. Y.-G. Chang, K. Kim, *Synlett.*, 2002, **9**, 1423.
72. P. K. Mohanta, K. Kim, *Heterocycles*, 2002, **57**, 1471.
73. L. Beer, A. W. Cordes, R. C. Haddon, M. E. Itkis, R. T. Oakley, R. W. Reed, C. M. Robertson. *Chem. Commun.*, 2002, 1872.
74. T. M. Barclay, A. W. Cordes, R. T. Oakley, K. E. Preuss, R. W. Reed, *Chem. Commun.*, 1998, 1039.
75. O. A. Rakitin, C. W. Rees, O. G. Vlasova, *Chem. Commun.*, 1996, 1274.
76. V. Thiery, V. Beneteau, J. Guillard, C. Lamazzi, T. Besson, *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 1998, **4**, 39.
77. V. Thiery, T. Besson, C. W. Rees, *Synthesis*, 1999, **8**, 1345.
78. R. A. Cox, Bruncel, *The Chemistry of the Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*, ed. S. Patai, Interscience, New York, 1975, part 2, chapter 8, 848.
79. Y. P. Kitaev, B. I. Buzynkin and T. V. Troepolskaya, *Russ. Chem. Rev.*, 1970, **39**, 441.
80. W. J. Kruper, A. H. Emmons, *J. Org. Chem.*, 1991, **10**, 3323

81. X. L. Jin, H. Sugihara, K. Daikai, H. Tateishi, Y. Z. Jin, H. Furuno and J. Inanaga, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 8321.
82. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1987, 81.
83. *Database of Cambridge Crystallographic Data Centre*. 2003, CSD version 5.24(Jul).
84. P. J. Steel, *J. Chem. Cryst.*, 1996, **26**, 339.
85. I. Capuano, G. Bolz, R. Burger, V. Burkhardt. V. Huch, *Liebigs Ann.*, 1990, 239.
86. G. I. Nikishin, S. S. Spector, G. P. Shakhovskoi, V. G. Glukhovtsev, V. M. Zhulin, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, 1977, **26**, 1534.
87. G. M. Sheldrick, SHELXTL-97, Version 5.10, Bruker AXS Inc., Madison, WI-53719, USA.
88. Bruker. SMART. *Bruker Molecular Analysis Research Tool*. v. 5.059. Bruker AXS, Madison, Wisconsin. USA. 1998.
89. G. M. Sheldrick SHELXTL v. 5.10, *Structure Determination Software Suite*, Bruker AXS, Madison, Wisconsin. USA. 1998.

Приложение

Таблица № 3. Межатомные расстояния (Å) и валентные углы (град) соединения **5a**.

Межатомные расстояния, (Å).		Валентные углы, (град).	
S(2)-C(6)	1.726(3)	C(6)-S(2)-S(1)	91.51(11)
S(2)-S(1)	2.096(13)	N(3)-S(1)-S(2)	98.30(10)
Cl(1)-C(2)	1.725(3)	N(3)-C(2)-C(6)	120.4(3)
S(1)-N(3)	1.622(3)	N(3)-C(2)-Cl(1)	116.3(2)
O(1)-N(11)	1.227(3)	C(6)-C(2)-Cl(1)	123.1(2)
C(2)-N(3)	1.293(4)	C(2)-N(3)-S(1)	116.2(2)
C(2)-C(6)	1.447(4)	N(9)-N(5)-C(7)	112.8(2)
O(4)-N(11)	1.226(3)	C(7)-C(6)-C(2)	128.4(3)
N(5)-N(9)	1.290(3)	C(7)-C(6)-S(2)	118.0(2)
N(5)-C(7)	1.350(4)	C(2)-C(6)-S(2)	113.5(2)
C(6)-C(7)	1.390(4)	N(5)-C(7)-C(6)	126.5(2)
C(7)-N(11)	1.474(3)	N(5)-C(7)-N(11)	110.5(2)
N(8)-C(13)	1.146(4)	C(6)-C(7)-N(11)	122.8(2)
N(9)-C(12)	1.420(3)	N(5)-N(9)-C(12)	114.0(2)
C(10)-C(17)	1.393(4)	C(17)-C(10)-C(14)	119.6(3)
C(10)-C(14)	1.402(4)	O(4)-N(11)-O(1)	125.2(2)
C(12)-C(15)	1.402(4)	O(4)-N(11)-C(7)	117.5(2)
C(12)-C(14)	1.403(4)	O(1)-N(11)-C(7)	117.2(2)
C(13)-C(14)	1.439(4)	C(15)-C(12)-C(14)	120.0(3)
C(15)-C(16)	1.385(4)	C(15)-C(12)-N(9)	124.0(2)
C(16)-C(17)	1.391(4)	C(14)-C(12)-N(9)	116.0(2)
		N(8)-C(13)-C(14)	178.6(4)
		C(10)-C(14)-C(12)	120.0(3)
		C(10)-C(14)-C(13)	119.3(3)
		C(12)-C(14)-C(13)	120.7(3)
		C(16)-C(15)-C(12)	119.3(3)
		C(15)-C(16)-C(17)	121.2(3)
		C(16)-C(17)-C(10)	120.0(3)

Таблица № 4. Атомные координаты и эквивалентные тепловые параметры атомов для соединения **5a**.

	X	Y	Z	U(eq)
S(2)	1633(1)	7056(1)	8461(1)	20(1)
Cl(1)	3072(1)	7665(1)	4971(1)	26(1)
S(1)	1203(1)	4662(1)	7213(1)	25(1)
O(1)	4581(3)	11917(3)	6963(2)	31(1)
C(2)	2279(4)	6970(3)	6188(2)	19(1)
N(3)	1816(4)	5323(3)	6038(2)	24(1)
O(4)	1713(3)	10902(3)	6000(2)	29(1)
N(5)	2990(3)	10890(3)	8839(2)	19(1)
C(6)	2262(4)	8116(4)	7357(2)	17(1)
C(7)	2788(4)	9894(4)	7699(2)	19(1)
N(8)	1003(4)	6902(3)	11166(2)	33(1)
N(9)	2527(3)	10031(3)	9630(2)	18(1)
C(10)	2301(4)	11084(4)	12940(3)	24(1)
N(11)	3058(3)	10968(3)	6806(2)	22(1)
C(12)	2704(4)	11052(3)	10836(2)	18(1)
C(13)	1558(4)	8349(4)	11410(3)	23(1)
C(14)	2213(4)	10174(4)	11729(3)	21(1)
C(15)	3283(4)	12840(4)	11156(3)	21(1)
C(16)	3374(4)	13717(4)	12358(3)	25(1)
C(17)	2895(4)	12857(4)	13251(3)	25(1)

Таблица № 5. Межатомные расстояния (Å) и валентные углы (град) соединения **12**.

Межатомные расстояния, (Å).		Валентные углы, (град).	
C(1)-N(2)	1.3133(18)	N(2)-C(1)-C(5)	110.94(13)
C(1)-C(5)	1.370(2)	N(2)-C(1)-N(5)	120.76(13)
C(1)-N(5)	1.4409(18)	C(5)-C(1)-N(5)	128.30(14)
O(1)-N(5)	1.2152(17)	C(1)-N(2)-N(3)	102.62(11)
N(2)-N(3)	1.3214(15)	N(2)-N(3)-N(4)	114.88(12)
O(2)-N(5)	1.2101(16)	N(2)-N(3)-C(6)	121.81(11)

N(3)-N(4)	1.3396(16)	N(4)-N(3)-C(6)	123.29(11)
N(3)-C(6)	1.4198(19)	C(5)-N(4)-N(3)	103.75(13)
N(4)-C(5)	1.319(2)	O(2)-N(5)-O(1)	124.63(14)
N(6)-C(12)	1.1405(19)	O(2)-N(5)-C(1)	118.82(14)
C(6)-C(7)	1.387(2)	O(1)-N(5)-C(1)	116.55(14)
C(6)-C(11)	1.4000(19)	N(4)-C(5)-C(1)	107.82(14)
C(7)-C(8)	1.369(2)	C(7)-C(6)-C(11)	119.74(14)
C(8)-C(9)	1.379(2)	C(7)-C(6)-N(3)	118.49(12)
C(9)-C(10)	1.374(2)	C(11)-C(6)-N(3)	121.77(12)
C(10)-C(11)	1.390(2)	C(8)-C(7)-C(6)	120.31(15)
C(11)-C(12)	1.437(2)	C(7)-C(8)-C(9)	120.68(15)
		C(10)-C(9)-C(8)	119.48(15)
		C(9)-C(10)-C(11)	121.17(15)
		C(10)-C(11)-C(6)	118.61(13)
		C(10)-C(11)-C(12)	116.35(13)
		C(6)-C(11)-C(12)	125.04(13)
		N(6)-C(12)-C(11)	171.50(15)

Таблица № 6. Атомные координаты и эквивалентные тепловые параметры атомов для соединения **12**.

	X	Y	Z	U(eq)
C(1)	8086(1)	-306(1)	5351(2)	51(1)
O(1)	8644(1)	-2287(1)	5636(2)	112(1)
N(2)	8310(1)	862(1)	5599(2)	52(1)
O(2)	9675(1)	-925(1)	6966(2)	82(1)
N(3)	7413(1)	1403(1)	4806(1)	47(1)
N(4)	6628(1)	637(1)	4082(2)	67(1)
N(5)	8862(1)	-1234(1)	6040(2)	65(1)
C(5)	7060(2)	-460(2)	4427(2)	68(1)
N(6)	4453(1)	2290(1)	2693(2)	79(1)
C(6)	7321(1)	2698(1)	4701(2)	46(1)
C(7)	8244(1)	3404(1)	5342(2)	56(1)

C(8)	8183(2)	4656(1)	5284(2)	62(1)
C(9)	7213(2)	5235(2)	4571(2)	61(1)
C(10)	6298(1)	4545(1)	3918(2)	54(1)
C(11)	6327(1)	3272(1)	3980(2)	47(1)
C(12)	5312(1)	2646(1)	3288(2)	56(1)

Таблица № 7. Атомные координаты и эквивалентные тепловые параметры атомов для соединения **20d**.

	X	Y	Z	U(eq)
S(1)	7381(1)	9505(1)	1291(1)	44(1)
O(9)	5138(3)	6664(2)	-1327(2)	56(1)
O(10)	7005(4)	5849(3)	-644(2)	68(1)
O(11)	6143(3)	11122(2)	-1007(2)	51(1)
N(1')	5975(4)	6643(2)	744(2)	42(1)
N(2')	6103(4)	5754(3)	1197(2)	58(1)
N(3)	6793(3)	8709(2)	-17(2)	38(1)
C(3')	7035(5)	6000(3)	1772(2)	64(1)
N(4')	7537(4)	7032(3)	1703(2)	56(1)
C(2)	7097(4)	8463(3)	716(2)	37(1)
C(4)	7121(4)	9772(3)	-155(2)	36(1)
C(5)	7686(4)	10345(3)	477(2)	36(1)
C(6)	5016(4)	6659(3)	36(2)	45(1)
C(7)	5875(5)	6335(3)	-678(2)	48(1)
C(8)	5706(6)	6317(4)	-2072(2)	71(2)
C(5')	6873(4)	7404(3)	1049	44(1)
C(12)	6692(4)	10230(3)	-950(2)	38(1)
C(1A)	8213(4)	11462(3)	547(2)	38(1)
C(2A)	9060(4)	11896(3)	-43(2)	49(1)
C(3A)	9590(5)	12926(3)	27(3)	66(1)
C(4A)	9277(6)	13550(4)	666(4)	77(2)
C(5A)	8439(6)	13133(4)	1248(3)	69(1)
C(6A)	7909(5)	12087(3)	1195(2)	50(1)
C(1B)	6961(4)	9571(3)	-1665(2)	36(1)

C(2B)	8113(4)	8836(3)	-1682(2)	45(1)
C(3B)	8403(5)	8302(3)	-2376(2)	53(1)
C(4B)	7515(5)	8466(3)	-3043(2)	57(1)
C(5B)	6364(5)	9181(4)	-3017(2)	63(1)
C(6B)	6072(5)	9741(3)	-2342(2)	53(1)

Таблица № 8. Межатомные расстояния (Å) и валентные углы (град) соединения **20d**.

Межатомные расстояния, (Å).		Валентные углы, (град).	
S(1)-C(2)	1.725(4)	C(2)-S(1)-C(5)	89.19(18)
S(1)-C(5)	1.728(3)	C(7)-O(9)-C(8)	116.6(4)
O(9)-C(7)	1.322(5)	C(5')-N(1')-N(2')	108.7(3)
O(9)-C(8)	1.444(5)	C(5')-N(1')-C(6)	130.1(3)
O(10)-C(7)	1.181(5)	N(2')-N(1')-C(6)	121.2(3)
O(11)-C(12)	1.212(4)	N(3')-N(2')-N(1')	105.9(3)
N(1')-C(5')	1.330(5)	C(2)-N(3)-C(4)	110.5(3)
N(1')-N(2')	1.343(4)	N(2')-N(3')-N(4')	111.4(3)
N(1')-C(6)	1.448(4)	C(5')-N(4')-N(3')	104.9(3)
N(2')-N(3')	1.295(4)	N(3)-C(2)-C(5')	124.0(3)
N(3)-C(2)	1.294(4)	N(3) C(2)-S(1)	115.2(3)
N(3)-C(4)	1.369(4)	C(5')-C(2)-S(1)	120.8(3)
N(3')-N(4')	1.360(5)	C(5)-C(4)-N(3)	116.3(3)
N(4')-C(5')	1.319(4)	C(5)-C(4)-C(12)	125.6(3)
C(2)-C(5')	1.443(5)	N(3)-C(4)-C(12)	117.8(3)
C(4)-C(5)	1.364(5)	C(4)-C(5)-C(1A)	131.6(3)
C(4)-C(12)	1.495(5)	C(4)-C(5)-S(1)	108.8(3)
C(5)-C(1A)	1.463(5)	C(1A)-C(5)-S(1)	119.5(3)
C(6)-C(7)	1.512(6)	N(1')-C(6)-C(7)	110.4(3)
C(12)-C(1B)	1.485(5)	O(10)-C(7)-O(9)	126.8(4)
C(1A)-C(6A)	1.376(5)	O(10)-C(7)-C(6)	124.2(4)
C(1A)-C(2A)	1.386(5)	O(9)-C(7)-C(6)	108.9(4)
C(2A)-C(3A)	1.364(6)	N(4')-C(5')-(N1')	109.1(3)
C(3A)-C(4A)	1.367(6)	N(4')-C(5')-C(2)	125.3(4)

C(4A)-C5(A) 1.364(6)	N(1')-C(5')-C(2) 125.6(3)
C(5A)-C(6A) 1.381(6)	O(11)-C(12)-C(1B) 120.9(3)
C(1B)-C(2B) 1.380(5)	O(11)-C(12)-C(4) 120.4(3)
C(1B)-C(6B) 1.386(5)	C(1B)-C(12)-C(4) 118.6(3)
C(2B)-C(3B) 1.381(5)	C(6A)-C(1A)-C(2A) 119.2(4)
C(3B)-C(4B) 1.370(5)	C(6A)-C(1A)-C(5) 121.3(4)
C(4B)-C(5B) 1.365(6)	C(2A)-C(1A)-C(5) 119.5(4)
C(5B)-C(6B) 1.368(5)	C(3A)-C(2A)-C(1A) 120.0(4)
	C(2A)-C(3A)-C(4A) 120.9(5)
	C(5A)-C(4A)-C(3A) 119.6(5)
	C(4A)-C(5A)-C(6A) 120.4(5)
	C(1A)-C(6A)-C(5A) 119.9(4)
	C(2B)-C(1B)-C(6B) 119.5(4)
	C(2B)-C(1B)-C(12) 121.6(3)
	C(6B)-C(1B)-C(12) 118.8(4)
	C(1B)-C(2B)-C(3B) 120.0(4)
	C(4B)-C(3B)-C(2B) 120.3(4)
	C(5B)-C(4B)-C(3B) 119.2(4)
	C(4B)-C(5B)-C(6B) 121.7(4)
	C(5B)-C(6B)-C(1B) 119.2(4)